Conf. Dr. Doc. MARȚIAN COTRĂU

CURS DE TOXICOLOGIE

Fascicola V



INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
- IAȘI -
1975

CONF.DR.DOC. MARTIAN COTRAU

C U R S
de
T O X I C O L O G I E

Fascicola V

Alcaloizi, medicamente de sinteză, toxine, detergenţi, aditivi, mase plastice,pesticide,radiotoxicologie

INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE
- I A S I -

M E T O D E   D E   I Z O L A R E   A   T O X I C I L O R   O R G A N I C I   N E V O L A T I L I

"Felix qui potuit rerum
cognoscere causas"
Vergilius
(Fericit este cel care poate cunoaşte cauze lucrurilor)

Din grupa toxicilor organici nevolatili, extractibili cu solvenţi organici în mediu alcalin, constituenţii cei mai numeroşi şi mai importanţi din punct de vedere toxicologic sînt :

- alcaloizii ;
- majoritatea medicamentelor de sinteză ;
- alte substanţe cu caracter bazic.

In cazul intoxicaţiilor, produşii respectivi sînt extraşi prin una din metodele generale de izolare a toxicilor organici nevolatili cu solvenţi organici (v.fasc.IV), cu următoarele observaţii :

1. Metoda Stas-Otto utilizează în mod curent eterul drept solvent ; însă există substanţe ca morfina, stricnina, etc.,cu o solubilitate redusă în eter, ceea ce impune extragerea lor din lichidul apos alcalin cu cloroform sau dicloretan, fie ca o epuizare complimentară, ulterioară extragerii cu eter, fie direct (fără utilizarea eterului).

2. La extragerea substanţelor conţinînd oxidrili fenolici (de ex.morfina), alcalinizarea nu se face cu NaOH, deoarece se formează fenolaţi hidrosolubili, greu extractibili sau neextractibili cu solvenţi organici. In aceste cazuri, se alcalinizează cu amoniac sau bicarbonat de sodiu.

3. In funcţie de tipul reacţiei de identificare,reziduul de la evaporarea solventului organic, poate fi utilizat ca atare sau transformat în clorhidrat (pentru reacţiile generale ale alcaloizilor) sau supus unei purificări suplimentare (pentru reacţiile de culoare în mediu de acid sulfuric concentrat).

4. In afară de substanţele extractibile cu metodele clasice, folosind solvenţi organici, există si un număr mic de substanţe medicamentoase, caracterizate, fie printr-o mare hidrosolubilitate, fie, din contra, prin insolubilitate la orice pH.

Compuşii solubili în apă, neextractibili cu solvenţi organici (ca antihipertensive, insulina, substanţe colinice) sînt izolate prin cromatografie pe coloană cu schimbători de ioni.

Compusii insolubili în apă (ca anticonvulsivanţii hidantoinici, pesticide, etc.) sînt extraşi cu solvenţi organici în aparatul Soxhlet.

METODE GENERALE DE IDENTIFICARE SI DOZARE A ALCALOIZILOR

Pentru caracterizarea alcaloizilor şi a bazelor înrudite se folosesc :

- reacţiile generale (reacţii de precipitare), servind pentru orientare ;
- reacţiile speciale (reacţii de culoare, reacţii microcristaline, absorbţie în u.v. si i.r., metode cromatografice, combinare cu coloranţi organici şi extragerea complexului în solvenţi organici - metoda Prudhomme, teste fiziologice), servind la identificarea produsului ;

Unele din metodele indicate se pretează şi pentru dozare, la care se pot adăuga metode volumetrice şi gravimetrice.

I. Reacţii generale (reacţii de precipitare) : se folosesc 4 grupe de reactivi :

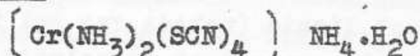
...

a) Ioduri duble

- reactiv Bouchardat (Wagner) : soluţie de iod-iodurat
- reactiv Dragendorf : iodobismutat de potasiu
- reactiv Marmé : iodocadmiat de potasiu
- reactiv Mayer(Waltzer), iodomercuriat de potasiu.

b) Cloruri ale metalelor grele şi săruri duble

- clorura aurică, 5,1o,3o,4o%
- clorura mercurică 5%
- clorura de platin 5%
- sarea lui Reinecke, cromosulfo-cianura de amoniu 4%



$$\left[Cr(NH_3)_2(SCN)_4 \right] NH_4 \cdot H_2O$$

c) Heteropoliacizi

- reactiv Bertrand, acid silicotungstic sau sarea lui de sodiu,5%
- reactiv Scheibler, acid fosfotungstic, 4%
- reactiv Schultze, acid fosfostibic, 3%
- reactiv Sonnenschein, acid fosfomolibdic, 1o%

d) Acizi organici, pseudoacizi şi compuşi organici

- reactiv Hager, acid picric 1%
- acid tanic 1%
- acid stifnic, soluţie apoasă saturată
- reactiv Knorr, acid picrolonic, soluţie alcoolică 2%.

Caracteristicile precipitatelor alcaloizilor cu reactivii generali cei mai utilizaţi sînt prezentate în tab.l.

II. Reactii speciale

1. Reacţii de culoare ; se folosesc :

a) Acizi concentraţi : acid azotic, acid sulfuric

b) Amestec de acizi :

- reactiv Erdman (acid azotic + acid sulfuric)

c) Amestec de acizi cu alte substanţe:

- reactiv Fröhde, H_2SO_4 + molibdat de amoniu
- reactiv Mandelin, H_2SO_4 + metavanadat de amoniu

- reactiv Marquis, H_2SO_4 + formaldehidă
- reactiv Mecke (Lafon), H_2SO_4 + acid selenic
- reactiv Wasicky, H_2SO_4 + p.dimetil-aminebenzaldehidă

Caracteristicile reacţiilor de culoare ale alcaloizilor sînt prezentate în tab.2.

2. Reacţii microcristaline

În practica toxicologică, identificarea alcaloizilor şi bazelor înrudite se poate realiza şi cu reacţii microcristaline. Ele se execută, fie prin tratarea reziduului solid cu reactivul lichid (metoda Behrens), fie prin amestecarea soluţiei de analizat cu reactivul lichid (metoda cea mai frecventă) ; în acest ultim caz, reziduul este reluat cu soluţie de acid acetic, clorhidric sau chiar sulfuric şi fosforic.

In mod obişnuit, reacţiile se execută după tehnica "reacţii în picătură", ceea ce explică şi denumirea de "reacţii microcristaline". Atît reactivul, cît şi soluţia de analizat se adaugă cu pipeta Pasteur (tuburi de sticlă efilate) pe lama de microscop cu godeuri. După aplicarea lamelei deasupra godeului se observă la microscop sau în lumină polarizată, caracteristicile microcristalelor formate.

Reactivii mai frecvent folosit sînt :
- halogenurile simple ale metalelor grele ;
- complecşi halogenaţi ai metalelor grele (iodobismutat, iodocadmiat, iodomercuriat) ;
- soluţii de iod ;
- alcalii ;
- acizi organici (picric, picrolonic, stifnic).

Reacţiile microcristaline, necesitînd timp îndelungat pînă la apariţia cristalelor (chiar 24 ore) sînt puţin utilizate pentru depistarea unui toxic necunoscut ; ele sînt însă utile pentru :
a) diferenţierea compuşilor cu structură asemănătoare, după ce grupa structurală respectivă a fost stabilită. De ex. la diferenţierea amfetaminelor anorexigene fenmetrazina şi fendimetrazina, Rf şi spectrele în u.v., ca şi reacţiile de culoare sînt atît de

asemănătoare, încît nu permit diferențierea ; în schimb, testul microcristalin cu acid picrolonic indică numeroase rozete pentru fenmetrazină și cristale aciculare fine pentru fendimetrazină.

b) diferențierea izomerilor optici. De ex. :

- atropina și izomerul său levogir hiosciamina se diferențiază prin tratare cu soluție iod-iodurată, cînd atropina dă microcristale hexagonale, iar hiosciamina, plăcuțe mici și prisme;

- analgezicul 3-hidroxi-N-metil-morfinan are 3 izomeri ; izomerul l (levorfanol) și izomerul dl (racemorfan) au activitate narcotică, în timp ce izomerul d (dextrorfan) este lipsit de efecte analgezice și narcotice. Diferențierea lor, de mare importanță toxicologică, nu este posibilă decît prin reacții microcristaline, cînd, prin tratarea soluției de analizat clorhidrice 2 N, cu carbonat de sodiu, se obțin mănunchi de plăcuțe (în 1/2-1 oră) pentru izomerul dl, pe cînd l și d, în aceleași condiții, dau precipitate amorfe, care nu cristalizează nici după 24 ore. Diferențierea între l și d se realizează astfel : peste soluția de analizat se adaugă o micropicătură din soluția de l pur și o micropicătură de carbonat de sodiu ; se cercetează la microscop ; dacă soluția de analizat conține izomerul l, atunci precipitatul format rămîne amorf ; dacă soluția de analizat conține izomerul d, atunci prezența celor doi izomeri (d, existent în soluția de analizat și l, adăugat) duce la apariția cristalelor caracteristice compusului racemic.

3. Spectrofotometria de absorbție în u.v. și i.r.

Determinarea spectrelor de absorbție în u.v. și i.r. constituie o altă cale, rapidă, de depistare și chiar dozare, a majorității toxicilor, fie singuri, fie în amestec.

La determinările în u.v., pe lîngă alura spectrului (puncte de absorbție maximă și minimă), are importanță analitică și coeficientul de extincție specifică : E (1%, 1 cm).

Pentru a obține rezultate exacte, trebuie respectate condiții de pH, solvent, concentrație, temperatură, etc.

Spectrofotometria în i.r. poate fi practicată la deter-

minarea substanţelor solide, lichide sau gazoase.

Substanţele solide sînt incluse în discuri de halogenuri alcaline (se pulverizează într-un mojar de agat 1 mg substanţă de cercetat şi 250 mg halogenură, apoi se comprimă sub formă de disc); pot de asemenea fi incluse în ulei de parafină sau hidrocarburi halogenate.

Substanţele lichide sau solvite în solvenţi (de ex. CCl_4, $CHCl_3$ sau CS_2) sînt aplicate sub forma unui flux pe materialul transparent fixat în fanta aparatului.

Substanţele gazoase sînt determinate, fie direct în spectrofotometrul în i.r., fie după o prealabilă separare prin gazcromatografie.

4. Metode cromatografice

Diferitele forme de cromatografie - pe hîrtie, pe coloană, în strat subţire (CSS), în fază gazoasă - găsesc întrebuinţare în toxicologia analitică.

Dintre acestea, CSS este deosebit de utilă prin rapiditatea, sensibilitatea, capacitatea de separare a componentelor dintr-un amestec. Se folosesc suporturi (silicagel -G_1, oxid de aluminiu, pulbere de celuloză) ca atare sau amestecate cu substanţe fluorescente.

In funcţie de grupa de substanţe de analizat, se utilizează diferite amestecuri de solvenţi pentru migrare, care asigură obţinerea unor Rf cît mai diferenţiate. Pentru o mai bună separare a substanţelor apropiate structural, este recomandată uneori CSS bidimensională.

Identificarea componentelor izolate se realizează prin examinarea plăcii în lumină u.v. sau prin pulverizare cu diferiţi reactivi :

- iodoplatinat
- diazotare şi cuplare cu β-naftol sau NED
- reactiv Marquis
- soluţie permanganat
- etanol sulfuric
- nitrat mercuros
- p.nitroanilină diazotată
- reactiv Dragendorf
- acid percloric
- clorură paladoasă
- albastru de bromfenol

Gaz-cromatografia este o metodă aplicabilă în special pentru separarea amestecurilor şi depistarea ulterioară prin detectarea conductibilităţii termice, detectarea ionizării (în flacără, captură de electroni, ionizare de argon) etc. Deşi are o mare sensibilitate şi specificitate, metoda nu este curent folosită din cauza aparaturii complexe.

5. Metoda Prudhomme

In 1940 Prudhomme a imaginat metoda de cercetare a chininei în produse biologice, prin complexarea acesteia cu eosină şi extragerea complexului alcaloid-colorant cu cloroform. Ulterior, metoda a fost extinsă la majoritatea alcaloizilor şi a medicamentelor cu caracter bazic, ca şi la compuşii cuaternari de amoniu, folosindu-se coloranţi ca albastru de bromtimol şi-bromfenol, halogenuri de bromsulfonftaleină, metiloranqe,etc. şi diferiţi solvenţi organici pentru extragere.

Metoda este sensibilă, dar neselectivă, desanvantaj care este remediat prin folosirea solvenţilor organici şi pH adecvat.

6. Teste fiziologice

Identificarea unor substanţe, în special a celor active în concentraţii de ordinul microgramelor, dificilă sau chiar imposibilă prin metodele expuse anterior, se realizează cu ajutorul testelor fiziologice. In acest scop, reziduul de la evaporarea solventului este administrat la animale sau organe izolate, urmărindu-se efectele fiziologice caracteristice : convulsii, midriază, poziţie,etc.

7. Alte metode

In toxicologia analitică sînt folosite de asemenea: metode polarografice, electroforetice, difracţia în raze X, fluorescenţa, metode radiochimice - majoritatea acestora prezentînd o mare sensibilitate şi specificitate, însă fiind mai puţin accesibile laboratoarelor de analize toxicologice curente.

tab.1

Reacţii de precipitare a alcaloizilor
(după Banciu)

alcaloidul	denumirea reactivului			
	acid picric	reactiv Mayer	reactiv Dragendorf	reactiv Bouchardat
1	2	3	4	5
aconitina	precipită doar în soluţii concentrate	precipitat alb în soluţii diluate	precipitat galben (1:4o.ooo)	precipitat brun
apomorfina	precipitat galben	precipitat galben uleios, trecînd în formă cristalină	(1:1o.ooo)	roşu-sanghin
atropina	precipitat galben doar în soluţii concentrate (1:2oo)	(1:7.ooo)	galben-roşcat, trecînd în galben-intens (1:1o.ooo)	brun-roşcat (1:3.ooo)
cafeina	nu precipită, sau doar în soluţii concentrate	nu precipită	nu precipită (?)	precipitat brun-murdar în soluţii concentrate
chinina	precipitat amorf (1:4o.ooo)	precipitat alb (1:125.ooo)	precipitat roşu-portocaliu (1:5o.ooo)	roşu-brun
cocaina	precipitat galben (1:1.ooo)	(1:14o.ooo)		precipitat brun (1:5o.ooo)

1	2	3	4	5
codeina	precipitat galben (1:25o)	(1:5o.ooo)	precipitat roşu-gălbui (1:3o.ooo)	precipitat brun (1:6o.ooo)
colchicina	precipită doar în soluţii concentrate	precipită doar în soluţii concentrate	(1:3.ooo)	precipitat brun (1:2.5oo)
coniina	precipită doar în soluţii concentrate	precipitat alb (1:8.ooo)	precipitat galben (1:6.ooo)	precipitat brun-închis
emetina	precipitat alb amorf (1:25.ooo)	precipitat galben (1:25.ooo)	(1:25.ooo)	(1:25.ooo)
morfina	nu precipită	(1:2.5oo)	roşu-gălbui (1:5.ooo)	brun-roşcat (1:5.ooo)
nicotina	precipitat galben, doar în soluţii concentrate	precipitat alb (1:2.5oo)	precipitat roşu, trecînd în alb-murdar (1:4o.ooo)	precipitat brun-roşcat (1:25o.ooo)
papaverina	precipitat galben (1:5oo)	precipitat alb (1:1.ooo)	precipitat roşu-portocaliu (1:1o.ooo)	precipitat roşu-închis (1:5o.ooo)
fizostigmina	precipită doar în soluţii concentrate	precipitat alb (1:5.ooo)	precipită	precipitat brun-roşcat (1:25.ooo)

1	2	3	4	5
pilecarpina	precipită	precipită	precipită	precipită
stricnina	precipitat galben (1:2o.ooo)	precipitat alb (1:15.ooo)	precipitat galben intens (1:25o.ooo)	precipitat brun-roşcat (1:5o.ooo)
teobromina	nu precipită	nu precipită	-	precipită doar în soluţii concentrate
veratrina	(1:1o.ooo)	precipitat alb-gălbui în soluţii concentrate	precipitat galben-strălucitor trecînd în galben intens în soluţii concentrate	precipitat brun (1:15.ooo)
yohimbina	precipitat gălbui	precipitat alb	-	-

- 10 -

tab.2

Reacţii de culoare a alcaloizilor
(după Banciu)

alcaloidul	denumirea reactivului H_2SO_4	HNO_3	r.Erdman	r.Fröhde	r.Mandelin	r.Marquis	r.Mecke
1	2	3	4	5	6	7	8
aconitina	nu se colorează; cea impură-roşietică, trecînd în roşu-brun, la cald	fără culoare, trecînd apoi în roşu-brun	fără culoare trecînd apoi în violet	fără culoare trecînd în galben-portocaliu-brun	brun-strălucitor, trecînd în portocaliu	fără culoare	fără culoare, trecînd în brun-strălucitor la cald
apomorfina	fără culoare, apoi brun-roşu	purpuriu-portocaliu	roşu, trecînd în portocaliu	verde, trecînd în violet	verde, trecînd în albastru	roşu-sînge, trecînd în violet, apoi la cald în galben-brun	violet, trecînd în brun-închis la cald.
atropina	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	roşu, trecînd în galben	castaniu, trecînd în verde murdar dar la cald	fără culoare
cafeina	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	-	fără culoare

1	2	3	4	5	6	7	8
chinina	fără culoare, trecînd în gălbui, apoi în brun la cald	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare, trecînd în brun la cald
cocaina	nu se colorează; cea impură, roșietică	fără căloare	fără culoare	fără culoare	portocaliu	fără culoare	fără culoare, trecînd apoi în roșu-viu, iar la cald, în portocaliu
codeina	fără culoare, trecînd în albastru la cald, apoi în roșu cu acid azotic	galben, trecînd apoi în roșu	fără culoare, trecînd în albastru la încălzire	galben-murdar, trecînd albastru-galben strălucitor	verzui-albastru, trecînd în albastru	roșu-carmin, trecînd în albastru-violaceu și galben-brun	verde, trecînd în albastru-verde-oliv
colchicina	galben, trecînd în roșu la încălzire	violet, trecînd în brun-roșcat, apoi în portocaliu cu NaOH	albastru, trecînd în roșu cu KOH	galben, trecînd în galben-verzui	albastru, verzui, trecînd în brun	galben	galben-citrin, trecînd la galben-brun prin încălzire
coniina	fără culoare	gălbui, apoi fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare, trecînd în albăstrui	fără culoare

1	2	3	4	5	6	7	8
diacetil-morfina	fără culoare	galben, trecînd în roşu la cald	-	purpuriu	verde strălucitor	violet-roşcat, trecînd în albastru violaceu la cald	verde
efedrina					roşu-brun	galben, trecînd în brun-închis	
emetina	fără culoare, trecînd în brun-murdar cu KOH	galben-portocaliu	verde, trecînd în galben	fără culoare, trecînd în verde-albastru cu KOH	brun	brun	verde, trecînd în violet cu apă
etil-morfina				verde, trecînd în albastru la încălzire	galben-verde, trecînd în verde la încălzire	albastru-intens	verde
morfina	fără culoare, trecînd în purpuriu la încălzire	roşu-portocaliu, trecînd în galben-roşcat	brun-roşcat, trecînd în brun-închis	violet, trecînd în verde, apoi în brun-albastru	roşcat, trecînd în albastru-violet	roşu-carmin, trecînd în violet	albastru, trecînd în albastru-verzui, iar la cald în brun

1	2	3	4	5	6	7	8
nicotina	fără culoare	fără culoare	fără culoare, trecînd în galben, apoi în roșu	fără culoare, apoi galben, trecînd în alb roșcat	fără culoare	fără culoare	galben
papaverina	fără culoare, apoi slab purpuriu, trecînd în violet închis la cald.	gălbui trecînd în roșu închis	albastru-verzui, trecînd în roșu-închis	verde, trecînd în albastru, apoi în roșu-vișiniu la cald	verde-albăstrui, trecînd în albastru	roșu trecînd în portocaliu	verzui, trecînd în albastru-închis și la cald în violet
fizostigmina	fără culoare trecînd în galben	galben, trecînd în verde-oliv, apoi în roșu	galben, trecînd în roșu	-	galben-verde, trecînd în galben-brun la încălzire	fără culoare	galben-brun, trecînd în roșu-brun deschis la cald
pilocarpina	fără culoare	-	fără culoare	fără culoare	galben, trecînd în verde, apoi în albastru	fără culoare, trecînd în gălbui, apoi în roșu	fără culoare

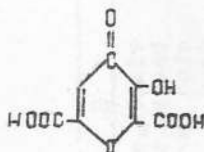
1	2	3	4	5	6	7	8
stricnina	fără culoare, trecînd în galben-portocaliu cu KOH	fără culoare, trecînd în galben la cald	fără culoare	fără culoare	violet, albastru, trecînd la roșu	fără culoare, trecînd la brun-verzui prin încălzire	fără culoare
teobromina	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	fără culoare	-	-
veratrina	galben, trecînd în violet, apoi în roșu la cald	galben	galben, trecînd în portocaliu, apoi în roșu-vișiniu	galben, trecînd în portocaliu, apoi în roșu-vișiniu	galben, trecînd în roșu-vișiniu, apoi în purpuriu	galben-brun trecînd în roșu-brun la cald	galben-citrin trecînd în galben-portocaliu, apoi în brun-violet la cald
yohimbina	fără culoare, trecînd în verde-murdar cu $K_2Cr_2O_7$	fără culoare, apoi intens galben, trecînd în roșu-portocaliu la cald	albastru-negru, trecînd în verzui, apoi în galben-brun	-	albastru	verde-murdar, trecînd în brun-violaceu la cald	albastru-intens.

ALCALOIZII CU NUCLEU FENANTRENIC - MORFINA, CODEINA, TEBAINA, DERIVAŢI DE SEMISINTEZA ŞI SINTEZA

Istoric

Opiul este produsul rezultat din evaporarea latexului extras din papaver somniferum (familia Papaveracee). A fost cunoscut din timpuri străvechi în orient, fiind menţionat încă în tabletele sumeriene. Multă vreme a fost folosit numai în scop terapeutic, fiind cel mai vechi remediu împotriva durerii. Galenus, observînd abuzul pe care-l făcea împăratul Marc Aureliu, a descris pentru prima dată, obişnuinţa pe care o poate induce opiul. In China, folosirea opiului se confundă cu însăşi istoria acestui popor, intrînd atît de adînc în tradiţia sa, încît au fost necesare legile drastice din 1906 pentru a stăvilă pericolul unei intoxicaţii în masă. Din China, fumatul opiului a trecut în toată Asia, iar în sec.XIX s-a răspîndit în lumea întreagă. Toxicomania generală de opiu constituie şi astăzi un flagel pentru unele ţări din orient.

Opiul conţine, în proporţie de 20-25%, aproximativ 20 de alcaloizi, sub formă de săruri ale acizilor sulfuric, meconic şi lactic. Numai 6 dintre aceştia prezintă interes toxicologic şi farmacologic : morfina (10-12%), codeina (0,3%), tebaina (0,4%) papaverina (0,8%), narcotina (5%) şi narceina (0,2%).



acid meconic

Morfina, principalul alcaloid din opiu, a fost obţinută în stare brută încă din sec. XVII. Izolarea sa în stare cristalizată s-a realizat în 1805. Denumirea de morfină (de la Morfeu, zeul somnului şi al nopţii) datează din 1817 (Sertürner). Tot în sec.XIX au fost izolate codeina (1832) şi tebaina (1836). In deceniile următoare s-au întreprins cercetări pentru stabilirea structurii acestor alcaloizi, cercetări care au luat sfîrşit numai în 1956, cînd odată cu obţinerea morfinei prin sinteză te-

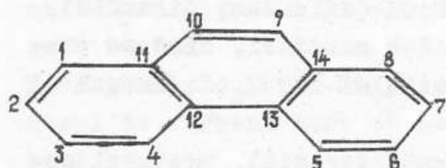
tală (Gates-Tschudi), s-a confirmat formula admisă astăzi și propusă încă din 1925 (Robinson-Gullard). Morfina, prima dintre "drogurile albe" fiind un analgezic puternic, toxicomania la care a dat naștere a fost inițial de origine terapeutică.

Heroina, sintetizată în 1874 de Wright, a fost folosită ca remediu împotriva afecțiunilor respiratorii. Numele de "heroină" ("remediu puternic") l-a primit în 1898 (Dreser). Încă din 19o2, Jarnice citează cazuri de heroinomanie și întrebuințarea medicală începe să descrească. Deși abuzul de heroină nu pare a fi în creștere în ultimii ani, totuși pentru unele țări, el constituie o problemă îngrijorătoare : astfel, în SUA, numărul heroinomanilor (recunoscuți) a fost apreciat în 1968, la 65.ooo.

După al doilea război mondial s-au sintetizat o serie de succedanee ale morfinei.

Structura chimică

Alcaloizii naturali din opiu : morfina, codeina și tebaina sînt derivați ai fenantrenului, în timp ce papaverina, narcotina și narceina sînt derivați ai benzilizochinolinei.



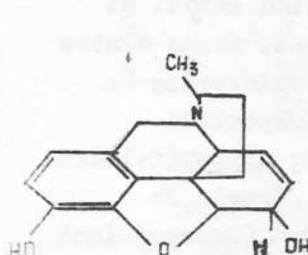
fenantren

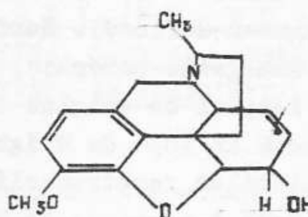
-Morfina este 7,8-dehidro, 4-5-epoxi, 3,6-dihidroxi, N-metil-morfinan; conține deci un atom de azot terțiar, o punte oxidică, o grupare alcool secundar (C_6) și o grupare fenol (C_3).

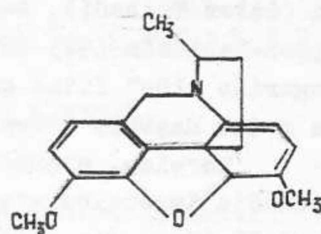
- Codeina este eterul metilic (la gruparea fenolică) a morfinei.

- Tebaina are ambele grupe hidroxil eterificate cu metil și o dublă legătură suplimentară .

De fapt, clasificarea veche în alcaloizi fenantrenici și izochinolinici, deși se menține încă, nu este logică, deoarece derivatii fenantrenici pot fi considerați și ca derivați ai benzilizochinolinei. O clasificare mai rațională ar fi :

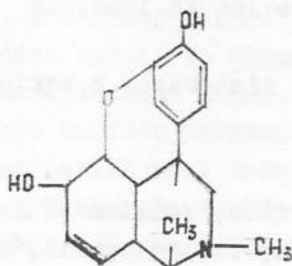






morfina codeina tebaina

- baze puternice cu 3 at.de oxigen: morfină, codeină, tebaină ;
- baze slabe, mai oxigenate (4-8 at.de oxigen) : papaverină, narcotină, narceină.

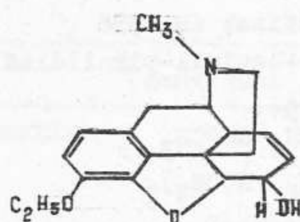


morfina (ca derivat benzil-izochinolinic)

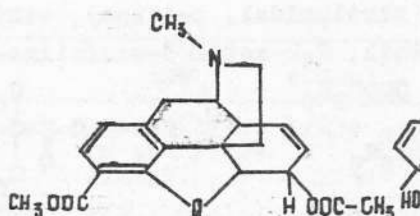
Produsii de semisinteză : plecînd de la morfină (sau alţi alcaloizi din opiu) se obţin prin sinteză parţială, o serie de compuşi, dintre care mai utilizaţi sînt :

- dionina (etil-morfina);
- heroina (diacetil-morfina);
- hidromorfona (dilauden, dilaudid), rezultată prin hidrogenarea catalitică a morfinei, cînd se produce o izomerizare cu trecerea hidroxilului din C_6 în cetonă şi saturarea nucleului ;
- hidrocodonă (dicodid), produsul corespunzător hidromorfonului, plecînd de la codeină ;
- nalorfină (N-alil-normorfină).

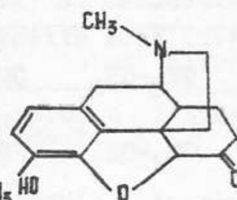
Produşii de sinteză : după stabilirea structurii morfinei s-a căutat să se obţină, prin sinteză totală, produsi cu aceleaşi proprietăţi farmacologice, dar avînd efecte secundare, şi în special toxicogene, cît mai reduse. De fapt, succedaneele morfinei folosite în prezent cuprind doar unele elemente din structura complexă a morfinei, suficiente însă pentru a conferi



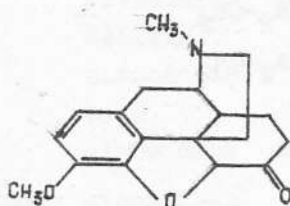
dienina



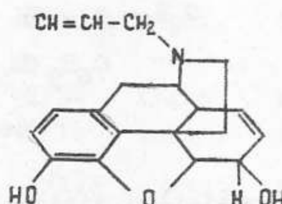
heroina



hidromorfona (dilaudid)



hidrocodona (dicodid)



nalorfina

acţiune analgezică de tip morfinic. Acestea sînt : un atom de azot terţiar ; un atom de carbon central (nelegat de atomi de hidrogeni); o grupă fenil sau izosterică cu fenilul; un lanţ de atomi de carboni care să separe azotul terţiar de carbonul central.

Dintre numeroasele succedanee ale morfinei, sînt mult folosite următoarele :

- petidin (meperidin, dolantin; numirea românească a clorhidratului este mialgin), sintetizat în 1937, este esterul etilic al acidului N-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxilic. Prin modificări în structura petidinei (substituirea metilului de la azot, etc.) s-au obţinut o serie de produşi cu acţiune analgezică puternică, dar cu efecte secundare nocive.

- metadona (mecodin, fenadon, dolofin) ; clorhidrat : sintalgon (izomerul levogir) este 6-dimetil-amino-4,4-difenil, 3-heptanonă.
- dextromoramida (pirolamidol, palfium), sintetizat în 1956 Janssen) este difenil, 2,2-metil-3-morfolino-4-butiril-pirolidină.

$$CH_3-N\langle{}^{CH_2-CH_2}_{CH_2-CH_2}\rangle C\langle{}^{COOC_2H_5}_{C_6H_5}$$

petidin

$$H_3C-H_2C-\underset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{C_6H_5}{\underset{C_6H_5}{C}}-CH_2-\underset{N(CH_3)_2}{CH}-CH_3$$

metadonă

$$C_6H_5-\overset{O=C-N\langle{}^{CH_2-CH_2}_{CH_2-CH_2}}{\underset{C_6H_5}{C}}-\underset{CH_3}{CH}-CH_2-N\langle{}^{CH_2-CH_2}_{CH_2-CH_2}\rangle O$$

dextromoramidă

Proprietăţi fizico-chimice

Morfina şi derivaţii săi se prezintă în general ca pulberi cristaline sau cristale albe sau incolore, cu gust amar.

Solubilitatea lor în unii solvenţi organici este prezentată în tabelul 3.

Din punct de vedere chimic, morfina are caracter amfoter, datorită azotului terţiar (bază) şi funcţiei fenolice libere (acid); celorlalţi produşi, azotul terţiar le conferă caracter bazic.

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţia acută cu opiu, morfină, derivaţi şi succedanee este, în prezent, destul de rară ; ea este de natură :
- voluntară : otrăvirile criminale sînt excepţionale, din cauza gustului amar, greu de mascat, al acestor compuşi; tentativele de sinucidere au fost în trecut mai frecvente şi aveau loc cu forme medicamentoase (dilaudid, etc.) în occident şi cu opiu ca atare în unele ţări din orient.

tab.3 Solubilitatea morfinei şi derivaţilor săi de semisinteză şi sinteză (după Clarke)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
morfina	bază	1/5ooo(1/4oo în apă fierbinte)	1/25o	aproape insol.	1/15oo
	clorhidrat	1/25	1/1oo	insol.	insol.
	sulfat	1/2o	1/1ooo	insol.	insol.
codeina	bază	1/12o(1/2o în apă fierbinte)	1/2	1/5o	1/2
	clorhidrat	1/3o	1/1oo	-	1/8oo
	sulfat	1/3o	1/13oo	insol.	insol.
pantopon	clorhidrat	1/15	-	-	-
heroina	bază	1/17oo	1/3o	1/1oo	1/2
	clorhidrat	1/2	1/1o	insol.	1/2
hidromorfona	clorhidrat (dilaudid)	1/3	1/1oo	aproape insol.	aproape insol.
hidrocodona	bază	insol.	solubil	-	-
	clorhidrat	1/2	solubil	-	-
	tartrat (dicodid)	1/1o	1/15o	insol.	insol.
nalorfina	bază	puţin sol.	solubil	puţin sol.	solubil
	clorhidrat	1/8	1/35	insol.	insol.
petidina	clorhidrat (mialgin)	foarte solubil	1/2o	moderat solubil	solubil
metadona	bază	1/12	1/7	insol.	1/3
dextromoramida	bază	insol.	1/5o	puţin.sol.	1/3
	tartrat (palfium)	1/25	1/85	puţin sol.	insol.

- accidentală : terapeutice (supradozare, intoleranță) sau accidentale propriu zise (confuzie de medicament, ingerare de către copiii mici, aceștia avînd o deosebită sensibilitate la opiacee, din cauza deficitului în glucuronoconjugare). Este de asemenea de semnalat obiceiul - extrem de periculos - practicat în trecut în medicina populară -, de a da copiilor mici, ca sedativ, un decoct din capsule de mac. Intoxicații acute pot surveni și la toxicomani, prin administrare din eroare, a unei doze prea puternice.

Intoxicația cronică (toxicomania la opiu, morfină, heroină, etc.). Termenul de "toxicomanie" derivă de la "toxicon" (otravă) și "mania" (nebunie).

După definiția clasică dată de Organizația Mondială a Sănătății (1957) se face o distincție între toxicomanie (adicție) și obișnuință.

Toxicomania (adicția) este starea de intoxicație periodică sau cronică, determinată de consumarea repetată a unui drog (natural sau sintetic). Caracteristicele sale sînt : dorința de neînvins sau necesitatea de a continua consumarea drogului și de a-l procura prin toate mijloacele ; tendința de a mări progresiv dozele; dependență de ordin psihic și în general dependență fizică față de efectele drogului, cu apariția sindromului de abstinență la suprimarea lui; efecte nocive asupra individului si a societății.

Obișnuința este starea rezultată din consumarea repetată a unui drog. Caracteristicele sale sînt : dorința (dar nu obligația) de a lua drogul pentru starea de bună dispoziție provocată ; tendință slabă sau nulă de a mări dozele ; un oarecare grad de dependență psihică față de efectele drogului, însă fără dependență fizică, deci lipsa sindromului de abstinență ; dacă există vreun efect nociv, el afectează numai pe individ.

Ulterior, odată cu înmulțirea substanțelor generatoare de abuz, s-a considerat că vechea delimitare între toxicomanie și obișnuință nu mai corespunde realității. In 1964 s-a introdus termenul de dependență psihică și/sau fizică, care părea a fi

elementul comun diferitelor feluri de abuz. Dependenţa se definește ca" starea rezultată din absorbţia periodică sau continuu repetată a unui anumit drog". Caracteristicele sale variază în funcţie de drog, deci există dependenţă de tip morfinic, cocainic, amfetaminic, etc. Orice substanţă care poate da naștere la dependenţă se numește drog.

In fine, în 1969 s-a introdus termenul de farmacodependență, în care agentul determinant al obișnuinţei este un medicament sau amestec de medicamente.

Stupefiantele - naturale sau sintetice - sînt substanţele cele mai toxicogene, ele determină "toxicomania majoră".

Lupta internaţională împotriva toxicomaniei a început sub auspiciile Societăţii Naţiunilor (Geneva, 1924). Din 1945 s-a creiat o secţie specială în cadrul Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii. Tendinţa este să se dirijeze majoritatea producţiei de opiacee pentru scopuri terapeutice. Diferite organisme tind să controleze producţia și consumul în fiecare ţară, pentru a reprima abuzul - acţiune deosebit de dificilă și complexă.

In ţările occidentale, acum 2-3 decenii, toxicomania de tip morfinic era generată în special de heroină și morfină (peste 50% din total), urmată de derivaţi semisintetici de codeină și morfină, apoi de succedanee de sinteză. In prezent, se pare că acestea din urmă formează ponderea cea mai mare din totalul intoxicaţiilor cronice de acest tip.

In ultimile decenii se semnalează trecerea treptată de la toxicomania majoră la toxicomania denumită "minoră". Aceasta este dată în special de abuzul de medicamente - barbiturice, tranchilizante, amfetamine. Faptul se explică prin aceea că stupefiantele sînt tot mai greu accesibile, în timp ce medicamentele se procură relativ ușor.

Desi mai puţin spectaculară decît toxicomania clasică, farmacodependenţa este îngrijorătoare prin numărul mare de persoane pe care-l cuprinde și prin multitudinea produselor sintetizate într-un ritm atît de rapid, încît controlul devine dificil.

In același timp se recurge și la droguri improvizate

(coji de banane, clei de lipit, etc.).

Un pericol îl constituie asocierea de droguri sau asocierea cu alcool. Se ajunge la politoxicomanie, cu suprapunerea și intricarea efectelor toxice, spre deosebire de toxicomania clasică, în care se puteau distinge tipuri de intoxicație, după drogul folosit. De asemenea, se utilizează trecerea de la un drog la altul, apoi revenirea la cel dintîi, realizînd toxicomania încrucișată.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Anestezicele narcotice pot pătrunde în organism pe toate căile cunoscute : respiratorie (prin fumat, prizat), gastrointestinală (mestecat, ingerat, supozitoare) și parenterală (s.c., i.m., iar în ultimul timp toxicomanii folosesc preferențial calea i.v.).

In general,absorbția este rapidă din țesutul subcutanat și relativ lentă din tractul gastrointestinal; apoi se repartizează în tot organismul.

Morfina suferă modificări la nivelul ficatului, măduvei osoase, sistemului nervos și rinichilor, unde se fixează, rezultînd următorii metaboliți:

- metabolitul major este glucurono- sau sulfoconjugatul la hidroxilul fenolic din C_3 ;
- metaboliții minori sînt : glucurono- sau sulfoconjugatul la hidroxilul alcoolic secundar din C_6 ; derivatul N-demetilat (normorfina); derivatul rezultat din hidrogenarea dublei legături C_{7-8}(dezomorfina) (fig.1).

Eliminarea morfinei se realizează în majoritate pe cale urinară.

Codeina se metabolizează în cea mai mare parte prin glucurono- sau sulfoconjugare în C_6 și mai putin prin N-demetilare și demetilarea hidroxilului fenolic, cu formare respectiv de norcodeină și morfină (fig.2).

Derivații de semisinteză eliberează prin metabolizare în majoritate, morfină; astfel, heroina se dezacetilează rapid dînd

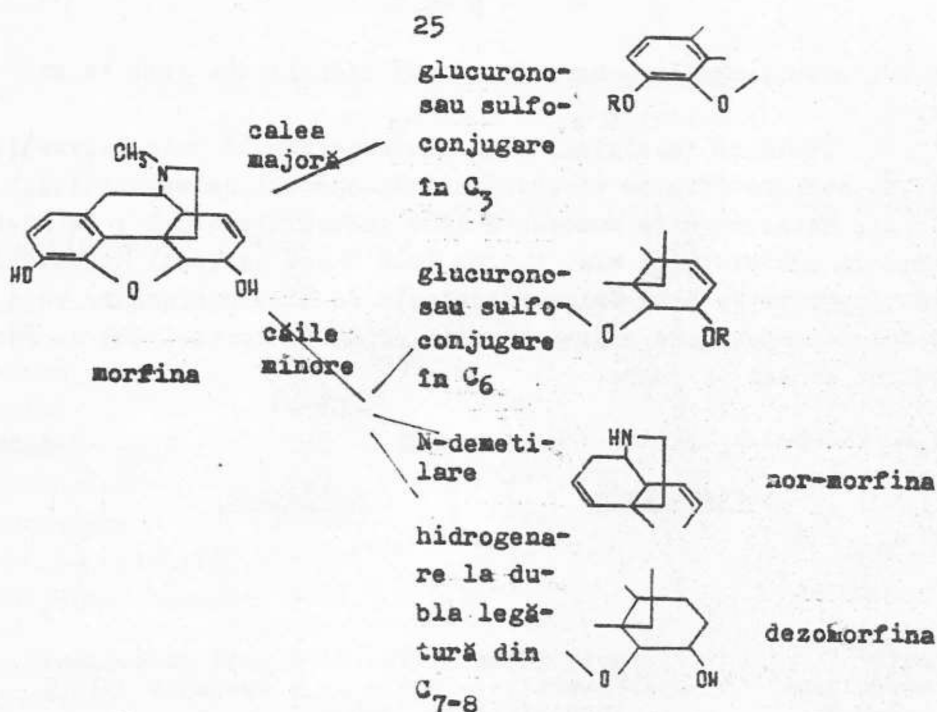


Fig.1. Căile de metabolizare a morfinei

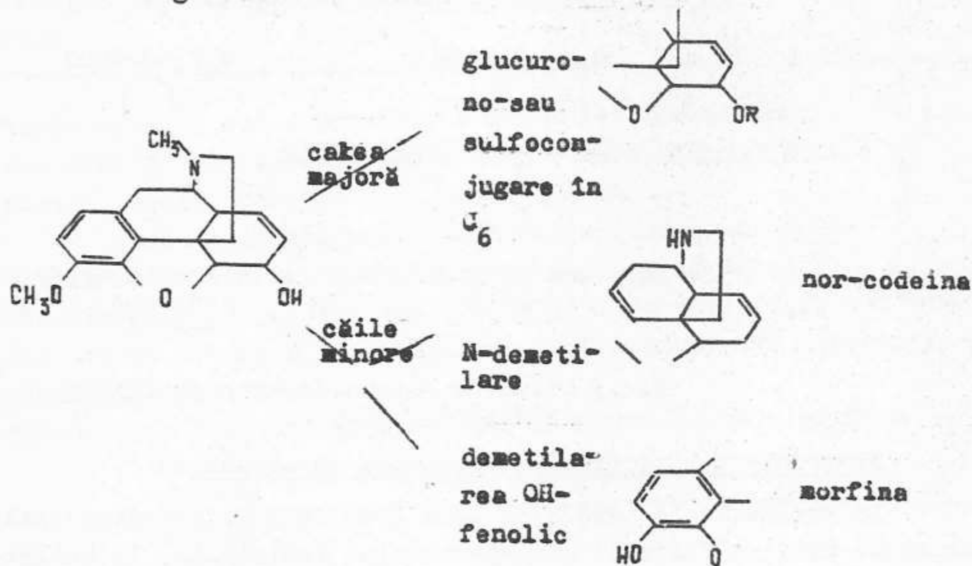


Fig.2. Căile de metabolizare a codeinei

6-monoacetil-morfina, care este apoi hidrolizată lent la morfină.

Petidina (mialgina) este biotransformată prin N-demetilare și dezetilare (fig.3) și excretată în special ca metaboliți.

Metadona este absorbită lent gastrointestinal ; de asemenea, în administrare s.c. rămîne încă o oră la locul injectării în proporție de 50%. Calea principală de biotransformare este N-demetilarea. Este excretată prin urină și fecale, 90% ca metaboliți și 10% ca atare.

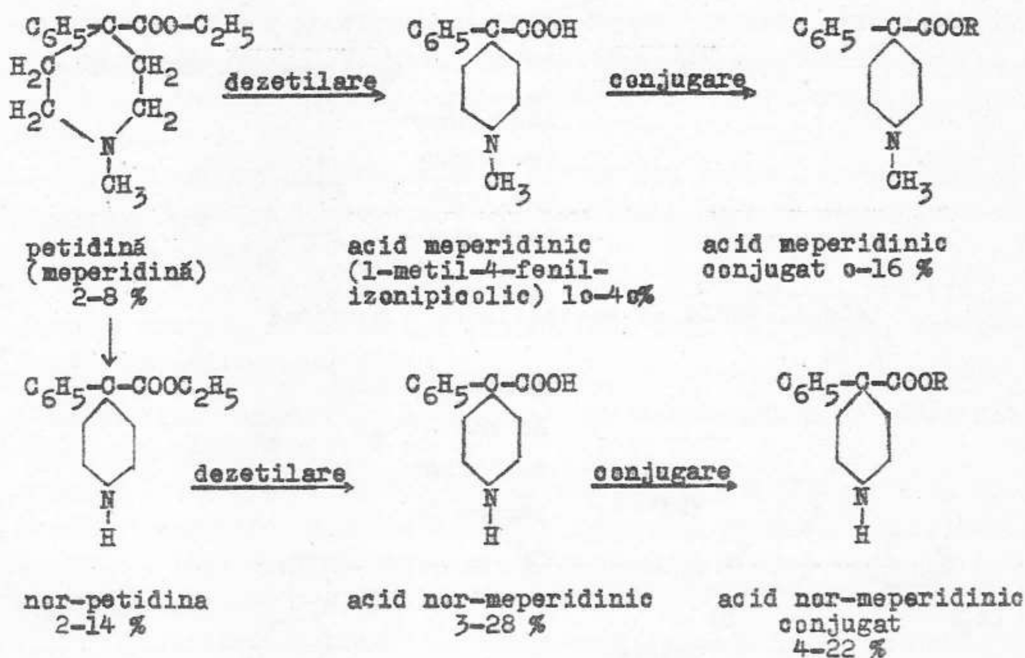


Fig.3 Căile de metabolizare a petidinei (mialgina)

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

La analgezicele narcotice este greu de precizat doza toxică, din cauza marilor variații ale răspunsului individual, la subiectul normal. La persoanele obișnuite, toleranța este mult crescută (de 10 ori doza toxică), iar hepaticii, subiecții cu insuficiență

tab.4 Diferența între dozele terapeutice, toxice și letale (după Fréjaville și Dreissbach)

derivatul	doza terapeutică mg	doza toxică adult mg	doza toxică copil mg/kg	doza minimă letală mg
morfina	1o-3o	5o	1	2oo
codeina	1o-6o	2oo	2	8oo
dionina	2o-9o	3oo	3	5oo
heroina	1-3	2o	o,5	5o-2oo
hidromorfona	2-5	2o	o,5	1oo
hidrocodona	1o-6o	2oo	2	-
petidina (mialgin)	1oo-2oo	5oo	1o	1ooo
meperidina (sintalgon)	5-15	-	4	6o-12o
dextromoramidă	5-12	2oo	5	5oo
nalorfina	5-1o	-	-	2oo
hexapon (pantopon)	4o-12o	-	-	3oo
opiu	15o-5oo	-	-	3oo

respiratorie, etc., prezintă o sensibilitate crescută.. Se admit următoarele valori pentru dozele terapeutice, toxice și minime letale (tab.4).

Morfina și congenerii săi acționează predominent asupra sistemului nervos central. Acțiunea farmacologică și toxicologică este proporționată cu gradul de dezvoltare a sistemului nervos pe scara filogenetică, după cum rezultă din datele ~~din datele~~ tab.5.

tab.5. DL_{50} la diferite specii animale pentru morfină

specia	DL_{50} mg/kg corp
broască	6oo-8oo
șoarece	7oo
cobai	5oo
cîine	21o
pisică	1-3
om	o,4

La om, tipul şi intensitatea acţiunii depinde de produs, doză şi calea de administrare, ca şi de subiect (psihism, grad de obişnuinţă, etc.).

Morfina îşi exercită acţiunea asupra întregului ax cerebrospinal, însă tipul acţiunii depinde de sector: zonele superioare sînt deprimate, pe cînd zonele inferioare sînt excitate.

Astfel, la nivelul creierului se produce deprimare, manifestată prin analgie (la doze terapeutice) şi narcoză (la doze mari). De fapt, morfina nu întrerupe transmisia influxului dureros, ci împiedică percepţia cerebrală ; în mecanismul analgiei sînt incluse :
- creşterea pragului de percepere a senzaţiei dureroase :
- modificarea reacţiei psihice a subiectului faţă de durere : dispare anxietatea şi panica şi apare euforia ;
- favorizarea apariţiei somnului, consecinţa calmării subiectului şi a epuizării sale fizice.

Aceste elemente, foarte subiective, explică comportarea individuală diferită la opiacee.

Morfina acţionează selectiv asupra senzaţiei dureroase, fără a influenţa alte senzaţii (auditive, tactile, olfactive, etc).

La nivelul bulbului are loc concomitent deprimarea unor centri (respirator, tusigen) şi stimularea altora (al vomei, în special la doze mici).

La nivelul măduvei, morfina determină stimulare, care depinde mai curînd de acţiunea sa cerebrală, decît de acţiunea medulară directă.

Substanţele rezultate dintr-o uşoară modificare a structurii chimice, prezintă acţiune analgezică, sedativă şi euforică diferite cantitativ.

Codeina este de 10 ori mai puţin analgezică decît morfina, dar deprimă mai intens centrul tusei.

Tebaina nu are aplicaţii terapeutice, neavînd efect analgezic. La doze puternice determină convulsii asemănătoare

stricninei.

Dionina acţionează analgezic intermediar între morfină şi codeină ; este şi analgezic local. Este sedativ al tusei, superior codeinei însă mai toxică decît acestea.

Heroina are activitate analgezică mai redusă decît morfina, însă mai precoce. Efectul euforizant este superior morfinei.

Hidromorfona (dilaudenul) determină analgezie cu doze de 5 ori mai mici decît morfina.

Hidrocodona (dicodinul) are acţiune farmacodinamică intermediară între morfină şi codeină. Este sedativ al tusei, mai activ decît codeina.

Nalorfina este un antagonist competitiv al morfinei, prin blocarea receptorilor specifici. In intoxicaţia acută cu opiacee, nalorfina contribuie la reluarea respiraţiei şi înlăturarea stării comatoase, fără a înlătura efectele analgezice şi narcotice ale opiaceului. Observaţii recente cu morfină C^{14} marcată, indică faptul că antagonismul nalorfinei faţă de efectele depresive ale narcoticelor se bazează - în afară de stimularea centrală cunoscută - pe modificări în concentraţia tisulară a morfinei. Acţiunea nalorfinei poate fi explicată, cel puţin în parte, prin capacitatea sa de a cauza o excreţie crescută de morfină, activînd mecanismul de excreţie, astfel încît durata acţiunii medicamentului este micşorată. Nalorfina este ea însăşi un analgezic, dar nu sedativ (produce excitaţie, tremor, etc.) La doze mari poate determina deprimare respiratorie mai gravă decît cea indusă de morfină. Nu este dovedit că provoacă dependenţă, dar acest lucru ar fi de aşteptat din cauza asemănării structurale cu morfina.

Succedanee de sinteză : se observă aceleaşi diferenţe cantitative privind efectul analgezic (tab.6 şi 7). Pentru petidină (mialgin) este caracteristic faptul că la doze analgezice nu induce somn, ci deprimare psihică; la doze mai mari se produce excitaţie.

Metadona (sintalgonul) determină euforie, în special la subiecţii fără dureri.

tab.6. Activitatea succedaneelor morfinei în comparaţie cu morfina (Janssen)

derivatul	Activitate relativă
morfina	1
petidina (mialgin)	1/5 - 1/2
metadona (sintalgon)	1 - 3
dextromoramida	8 - 35

tab.7. Principalele efecte induse de morfină, petidină si metadonă (după Bacq)

efectul/intensitatea	morfina	petidina	metadona
analgezie	+++	+	+++
sedare	±++	+	+
euforie	+++	+	+
vomismente	+++	+	+
spasme intestinale	+++		+
deprimare respiratorie	+++	+	++
deprimarea centrului tusei	+++	0	+++
bradicardie	+++		++
mioză	+++		++
toleranţă	+++	++	+
sindrom de abstinenţă	+++	++	+

Efectul analgezic excepţional al morfinei şi congenerilor este umbrit de o serie de acţiuni adverse - unele minore, altele periculoase - care se manifestă la nivelul diferitelor aparate şi sisteme.

Manifestările digestive constau în :

- greţuri şi vărsături, consecinţa a două cauze :
  stimularea centrului bulbar al vomei, manifestată la doze mici per os ; la administrare parenterală se observă, din contra, inhibarea centrului vomei, ca urmare a concentraţiilor mari acumulate în sînge ; deci toleranţa gastrică la opiacee este mai bună pentru dozele crescute ;
  spasmul piloric şi hipertomia muschilor netezi stomacali determină evacuarea conţinutului stomacal prin vărsături.

- întîrzierea tranzitului intestinal se datorește : diminuării secrețiilor digestive (care sînt excitante ale peristaltismului intestinal); hipertoniei musculaturii netede a intestinului gros (împiedică avansarea conținutului intestinal) ; scăderii reflexului de defecare, prin mecanism central nervos ;
- senzația de sete, consecința scăderii secreției salivare, determină tulburări de deglutiție si necesitatea de a ingera cantități mari de lichide;
- colici biliare, determinate de creșterea presiunii în canalele biliare, ca urmare a contracției sfincterului Oddi.

Uneori se asociază la morfină mici cantități de atropină, pentru efectele sale antispastice.

La administrarea succedaneelor morfinei, apar, prin aceleași mecanisme (datorită asemănării structurale), manifestări digestive similare, dar în general mai reduse. La petidină (mialgin) intervine în plus și componenta parasimpaticolitică, care intensifică unele dintre acțiunile digestive (senzația de sete, etc.). Caracteristic pentru petidină sînt și vărsăturile bruște, fără grețuri premergătoare ; în afară de mecanismele comune morfinei, în producerea vărsăturilor intervine și scăderea pragului de excitabilitate a aparatului labirintic.

Metadona (sintalgonul) exercită în plus, o acțiune iritantă, datorită pH-ului său acid, asupra mucoasei intestinale, ceea ce contribuie la producerea vărsăturilor și la apariția colicilor abdominale. De asemenea, metadona determină și iritație la locul de administrare parenterală.

<u>Manifestările respiratorii sînt</u> :

- deprimare respiratorie, apare la doze mici (o,5 mg) încă înaintea analgeziei, rămînînd însă nesesizate ; în doze terapeutice, acest efect este important în special pentru subiecții cu insuficiență respiratorie (deoarece determină scăderea debitului respirator pe minut) și la gravide în ultimile luni de sarcină (pentrucă trecînd prin placentă provoacă la noul născut deprimare respiratorie); în doze toxice, deprimarea respiratorie este accidentul major din intoxicația acută. Hexaponul deprimă mai puțin cen-

trul respirator, din cauza componentei tebainice, care-l excită; - dispneea, consecința spasmului bronșiolitic produs prin eliberarea de histamină, poate da loc la accidente grave în caz de bronșită cronică, astm, etc. unde morfina este contraindicată. Petidina nu dă spasm bronșiolitic, din cauza cantității neglijabile de histamină eliberată.

Spre deosebire de morfină, petidina și metadona în doze terapeutice, nu deprimă funcția respiratorie, iar în doze toxice, deprimarea este redusă ; metadona deprimă însă puternic respirația la noii născuți, de aceea nu poate fi administrată la gravide în ultima perioadă a sarcinii. În cazul dextromoramidei, efectul deprimant este mai puternic decît la morfină ; în doze toxice se observă încetinirea ritmului respirator cu pierderea progresivă a cunoștinței, pînă la comă.

Metadona inhibă centrul tusei (mai accentuat decît codeina), dar nu poate fi folosită în scop terapeutic din cauza obișnuinței pe care o induce. Petidina nu sedează centrul tusei, în schimb, prin componenta parasimpaticolitică, reduce secreția bronșică ; pentrucă nu determină spasm bronsiolitic, poate fi folosită în locul morfinei în unele afecțiuni respiratorii.

Manifestări neuropsihice : cea mai frecventă este cefaleea, prin acțiune directă asupra formațiunilor din creier și prin creșterea presiunii lichidului cefalo-rachidian. După administrare de doze mai mari și repetate survin uneori tremurături ale membrelor și incoordonare motorie. Apariția și intensitatea lor depinde în mare măsură de tipul activității nervoase superioare.

Aceleași manifestări sînt prezente și în cazul metadonei. In toate cazurile, în intoxicația cronică, manifestările neuropsihice pot duce la degradarea personalității si acte antisociale.

Tulburările neuropsihice induse de petidină se deosebesc calitativ de acelea ale morfinei, fapt datorit asemănării ei structurale atît cu morfina, cît și cu atropina. In doze mici, petidina produce stare euforică cu analgie, asemănătoare morfinei, dar mai puțin intensă. In doze mari, pe lîngă acțiunea analgezică,

apare şi excitaţia centrală (ca la atropină), manifestată prin anxietate, hiperexcitabilitate, dezorientare, halucinaţii, incoordonare motorie.

Manifestări cardiovasculare : după administrare i.v. a morfinei se constată hipotensiune, consecinţă a deprimării centrilor vasomotori din bulb şi a vasodilataţiei prin eliberare de histamină. Dacă morfina se introduce rapid şi nu se respectă repausul la pat, scăderea tensională poate fi atît de marcată încît să ducă la lipotimie şi chiar colaps. Poate surveni de asemenea şi deprimarea miocardului, prin acţiune directă a morfinei şi prin mecanism central.

In aceleaşi condiţii de administrare (rapid, parenteral, în ortostatism) se pot produce accidente asemănătoare (lipotimii, colaps) şi cu produşii de sinteză ; în plus, metadona poate determina modificări de frecvenţă cardiacă prin stimulare vagală centrală.

Manifestări oculare : cele mai frecvente sînt : mioza, consecinţa stimulării nucleului oculomotor, cu scăderea tensiunii intraoculare, este un semn caracteristic pentru intoxicaţia cu morfină ; totuşi, în mod excepţional, unele persoane manifestă midriază, însoţită de tulburări de vedere (incapacitate de adaptare la lumină) şi uneori creşterea (nesemnificativă) a presiunii intraoculare.

In cazul mialginului se produce midriază (prin mecanism parasimpaticolitic), însă neînsoţită de creşterea tensiunii intraoculare. Alte manifestări oculare date de mialgin, sînt dispariţia reflexului corneean (fapt deosebit de important în anestezie) şi scăderea acuităţii vizuale (moderată şi reversibilă).

Manifestările cutanate constau în hipersudoraţie (prin vasodilataţie periferică produsă de morfină) şi în erupţii cutanate (urmare a eliberării de histamină). Aceleaşi fenomene, dar de intensitate mai mică, sînt prezente şi în cazul administrării unor succedanee ale morfinei.

Tulburările urinare constau în spasmul sfincterului

vezicei urinare, manifestat prin dificultate la micţiune şi chiar retenţie de urină (morfină, petidină).

Tulburări uterine caracteristice petidinei sînt creşterea frecvenţei şi intensităţii contracţiilor, ca şi a tonusului fibrei musculare netede uterine, potenţînd efectul substanţelor ocitocice.

Toleranţa, dependenţa, sindromul de abstinenţă sînt trei fenomene caracteristice pentru morfină şi succedaneele sale.

Toleranţa este fenomenul prin care organismul se obişnuieşte cu doze tot mai mari de toxic, deci sensibilitatea la toxic este treptat micşorată, încît pentru a produce aceleaşi efecte, dozele trebuie mereu crescute. De fapt scăderea sensibilităţii nu este egală pentru toate efectele substanţei: astfel, efectul analgezic şi stupefiant scad, pe cînd excitaţia, acţiunea asupra intestinului si a irisului se menţin . In acest mod se explică, de pe o parte, necesitatea creşterii dozelor pentru sedarea durerii cronice şi pentru producerea euforiei, iar pe de altă parte, prezenţa tulburărilor psihice, digestive şi a miozei în intoxicatiile cronice.

Deoarece toleranţa nu se manifestă decît pentru unii centri, în mecanismul ei nu este implicată nici reducerea absorbţiei, nici accelerarea excreţiei. Interpretarea toleranţei ca un proces de autoinducţie (v.cap."barbiturici, vol.IV) - deci cresterea capacităţii microzomilor hepatici de a inactiva toxicul administrat în doze crescînde - nu explică cresterea toleranţei în mod selectiv, numai pentru unele acţiuni. Se presupune că se produce o modificare în sistemul nervos central, prin care se compensează acţiunile de tip excitant cu acelea de tip deprimant, ajungîndu-se la un echilibru.

Dependenţa (adicţie). In curînd organismul nu numai că tolerează doze mai mari, dar ele îi devin indispensabile. Intoxicatul cronic este dependent, fizic şi psihic, de efectele drogului. Se consideră că devin dependenti subiecţii cu tulburări de personalitate (nevrotici, psihopaţi). In încercarea lor de a-şi procura drogul, pot comite acte infracţionale (furt, fals, crimă). Timpul necesar instalării dependenţei este în funcţie de gradul de deprimare a sistemului nervos central, indusă de drog.

Sindromul de abstinență cuprinde tulburările profunde care însoțesc suprimarea sau micșorarea bruscă a dozelor de toxic, capabile să inducă dependența.

Apariția lor s-ar datora ruperii echilibrului dintre acțiunile excitante și cele deprimante - echilibru instalat în timp, odată cu toleranța. Prin întreruperea administrării, acțiunile excitante nemaifiind compensate de acțiunile deprimante, dau naștere la starea morbidă, denumită sindrom (criză) de abstinență.

La analgezicele narcotice, acestea apar la cîteva ore după ultima administrare și sînt de tip excitant (anxietate, iritabilitate), urmate de hipersecreția glandelor exocrine (lăcrimare, rinoree, transpirație). In timp de 2-3 zile se instalează perioada acută, cu dureri musculare, tulburări digestive (vărsături, diaree), circulatorii (paloare, hipotensiune) și neuropsihice (insomnie, tremor, agitație psihomotorie, panică, delir) care pot duce la sinucidere sau acte antisociale ; pot surveni și accidente mortale (colaps). In decurs de o săptămînă, simptomele se ameliorează treptat, dar dispariția totală are loc numai după o perioadă de cîteva luni. In tot acest timp, subiectul poate relua toxicul, avînd în vedere structura sa psihică (lipsă de voință, dezechilibru, inadaptat social).

Fenomenele de toleranță și dependență, ca și sindromul de abstinență sînt generate de toate analgezicele narcotice înrudite cu morfina, dar în diferite grade. Dintre produșii naturali, codeina nu se folosește ca drog propriu zis, pentrucă efectul său euforizant este slab, totuși consumul său excesiv, asociat cu diferite specialități, ca fenacetina sau cafeina - ele însele avînd proprietăți euforizante - poate duce la instalarea dependenței psihice. Dintre produșii de semisinteză, heroina se remarcă prin generarea unei dependențe intense (efectul euforizant este superior morfinei), iar criza de abstinență este mai dramatică. Succedaneele de sinteză prezintă potențial euforizant redus, toleranță mai mică și sindrom de abstinență mai puțin grav în comparație cu morfina (tab.7), de aceea unele sînt între-

buinţate în cantităţi mici şi în asociere cu tranchilizante, etc. în tratamentul de dezintoxicare din morfinism, heroinism, etc.

Simptomatologie

In intoxicaţia acută, primele simptome se instalează după 2 ore. Se observă, în general, următoarele etape :

- etapa euforică : senzaţie de căldură şi bună dispoziţie ;
- etapa de excitaţie : agitaţie psihomotorie, prurit tegumentar (localizat în special la nas, "prurit morfinic"), tuse şi vărsături ;
- etapa de depresiune : dacă dozele sînt mai mari apare oboseala şi somnolenţa; la doze masive, se instalează următoarea triadă de simptome caracteristice :
  - mioză foarte accentuată (pupile punctiforme); midriaza este posibilă în hipoxia avansată ;
  - comă cu abolirea reflexelor şi facies palid ;
  - scăderea ritmului respirator cu cianoză şi scăderea tensiunii arteriale, cînd poate surveni moartea.

De obicei se mai observă retenţie de urină şi fecale ; hipotermie ; tresăriri musculare.

In intoxicaţia acută cu derivaţii morfinei se produc aceleaşi fenomene, cu unele deosebiri : astfel,la heroină apare bradipnee şi pareza membrelor inferioare ; la codeină şi petidină (mialgin), convulsii şi delir.

Intoxicaţia cronică se desfăşoară în patru etape :

- etapa de echilibru euforic : senzaţie de bună dispoziţie, hiperactivitatea facultăţilor psihice, fotofobie, hiperacuzie, oboseală;
- etapa de discordanţă : este caracterizată de anxietate, dominată de teama subiectului de a nu-şi putea procura drogul ;
- etapa de stare : intoxicatul nu se mai poate dispensa de drog, el prezintă tulburări fizice (facies palid, privire fixă cu mioză, mers ezitant, anorexie) şi psihice (pierderea treptată a voinţei, memoriei si afectivităţii, anxietate, agresivitate);
- etapa de declin: caşexie şi depresiune psihică gravă, cu pierderea simţului moral ("anestezie morală").

Examen anatomopatologic

Se constată contracția pupilelor, cianoză (externă si a organelor), peteşii în mucoase.

Tratament

Intoxicația acută

- în cazul ingerării (dacă intoxicatul este conştient şi ingerarea este recentă) : spălături gastrice sau administrare de permanganat 1/5ooo (oxidează morfina la un compus inactiv), urmată de provocare de vărsături, purgativ salin ;
- în cazul administrării parenterale (recente): pentru încetinirea resorbției se poate aplica ghiață local (s.c. sau i.m.) sau garou (i.v.);
- reanimare respiratorie ;
- contra depresiunii respiratorii se administrează nalorfină (antidot fiziologic) în doze de 5-1o mg i.v. lent, la fiecare 15 minute, pînă la restabilirea respirației normale şi obținerea răspunsului la stimuli durerosi, fără a depăşi totuşi 4o mg. In cazul reapariției comei sau a deprimării respiratorii, se repetă doza de nalorfină ;
- supraveghere strictă pentru împiedecarea obstruării bronşice;
- tratament simptomatic ;
  - corectarea insuficienței respiratorii şi circulatorii acute ;
  - corectarea tulburărilor hidroelectrolitice ;
  - combaterea convulsiilor (la mialgin) cu amital, etc.

Intoxicația cronică

Dezintoxicarea este o operație dificilă şi care, din cauza apariției crizei de abstinență, comportă oarecare riscuri; de aceea ea se execută numai de personalul specializat din instituții spitaliceşti.

Toxicologia analitică

I. Alcaloizi cu nucleu fenantrenic

Izolare :

Alcaloizii cu nucleu fenantrenic se extrag din soluții

slab alcaline, cu următoarele precauţii (pentru morfină) :
- solventii preferaţi sînt cloroformul, alcoolul amilic sau eterul acetic, întrucît în eter etilic (solvent nepolar) solubilitatea este redusă ;
- solventul trebuie adăugat înainte de alcalinizare, apoi agitat continuu în timpul alcalinizării, pentru a dizolva morfina bază pe măsură ce aceasta se formează, fără a-i permite să treacă în formă cristalină, greu extractibilă ;
- alcalinizarea se face cu bicarbonat de sodiu sau amoniac şi nu cu hidroxizi alcalini, care dau fenolaţi (morfinaţi) hidrosolubili şi deci neextractibili cu solventi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1);

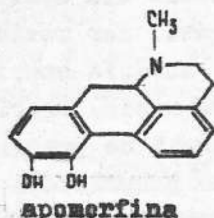
b) r.Marmé (iodocadmiat) : microcristale aciculare.

2. Reacţii de culoare

a) dă reacţii de culoare cu amestec de acizi cu alte substanţe (v.tab.2 şi tab.8);

b) reacţii datorită oxidrilului fenolic :

- morfina reduce clorura ferică, cu apariţia culorii violacee;
- reduce acidul iodic la iod (identificabil prin reacţiile iodului);
- reduce fericianura de potasiu la ferocianură, depistabilă prin apariţia albastrului de Prusia la tratarea cu soluţie proaspătă de clorură ferică;
- reacţia de diazotare : morfina tratată cu reactiv Ehrlich (acid sulfanilic diazotat) dă, la alcalinizare cu bicarbonat, o culoare roşie, virînd în portocaliu prin acidulare ;
- reacţia apomorfinei: alcaloizii cu nucleu morfinic sînt deshidrataţi cu acid sulfuric conc., cînd se formează apomorfina, caracterizată prin prezenţa a două funcţii fenolice în poziţia orto. Apomorfina este identificată prin :



apomorfina

a) reacţia Denigès (varianţa I); rezidiul apomorfinic este tratat cu exces de soluţie saturată de acetat de sodiu, pentru a tampona aciditatea sulfurică; se încălzeşte pe B.M. 2 minute, apoi se adaugă 2-3 picături soluţie apoasă de clorură mercurică, cînd apare culoarea verde, extractibilă în alcool amilic. b) reacţia cu HNO_3 : rezidiul apomorfinic se tratează cu 2 picături HNO_3 conc. cînd se dezvoltă o culoare roşie-portocalie, care virează în galben (asemănător brucinei, care însă nu virează în violet prin adaos de clorură stanoasă).

- reacţia catalitică Denigès (pentru diferenţierea de alcaloizi fenantrenici cu oxidrilul fenolic blocat), rezidiul se solvă în HCl 1 %, se adaugă 2 picături H_2O_2 şi NH_3 pînă la reacţie alcalină, apoi o picătură de $CuSO_4$ o,5 %, cînd apare o culoare roz;

c) alte reacţii de culoare: morfina tratată cu nitrit şi acid sulfuric dil. dă 2-nitrozo-morfina (galbenă), care prin alcalinizare cu amoniac dezvoltă o culoare roşie, colorimetrabilă.

3. Cromatografia

a) pulverizare cu iodoplatinat: culoare roşcată pentru toţi derivaţii - naturali, semisintetici şi sintetici ;

b) pulverizare cu r.Dragendorf : petidina dă culoare portocalie;

c) pulverizare cu r.Marquis : morfina dă culoare violacee

4. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r. (tab.9).

5. Diferenţierea intoxicaţiei cu morfină de intoxicaţia cu opiacee

În cazul intoxicaţiei cu preparate de opiu, se urmăreşte prezenţa acidului meconic, care deşi netoxic, este un compus specific pentru opiul total (hexapon). Acidul meconic se extrage cu eterul acid, rezidiul se purifică prin reluarea lui cu apă, care dizolvă acidul meconic. Amestecul este epuizat de mai multe

ori cu benzen, cînd nu este extras acidul meconic din apă. Faza apoasă (conținînd acidul meconic) este evaporată, iar reziduul extras cu eter, în care trece acidul meconic. Soluția eterică tratată cu clorură ferică diluată dă o culoare roșie, trecînd treptat în faza apoasă, culoarea este stabilizată de prezența HCl și este specifică funcției enolice. Aceste proprietăți diferențiază acidul meconic de sulfocianuri, acetați și compuși fenolici.

6. Test fiziologic : prin injectare la baza cozii de șoare, se observă catatonia acesteia în poziție ridicată.

Dozare

1. Metode colorimetrice:

a) Metoda Prudhomme: complexare cu un colorant organic (metilorange, roșu de bromcrezol); complexul se extrage cu un solvent organic, după care este descompus cu soluție apoasă acidă; se determină culoarea finală.

b) Tratare cu nitrit în mediu acid, apoi alcalinizare, cînd se obține o culoare portocalie, colorimetrabilă.

2. Metoda fluorimetrică (Takemori): se tratează cu fericianură și se măsoară fluorescența la 440 nm, după excitare la 390 nm.

II. Heroina

- reacția Waxmuth: soluția apoasă de heroină se încălzește în mediu alcalin cu clorhidrat de hidroxilamină; se formează acid hidroxamic (de la radicalul acetil). După neutralizare, se tratează cu $FeCl_3$, cînd apare o culoare roz-violacee, colorimetrabilă.

III. Succedaneele morfinei

Petidina (Mialgin) (v.tab.8)

Metadona (Sintalgon) (v.tab.8)

Dextromoramida

Izolare :

- din organe : după metoda Stas-Otto ;

- din urină : extragere cu amestec de eter-cloroform din urina alcalinizată cu bicarbonat de sodiu; reziduul de la evaporarea solventului este reluat cu o soluţie de acid tartric în alcool foarte diluat, se filtrează (de impurităţi), iar lichidul acid-alcoolic se evaporă la sec. Reziduul este reluat cu cloroform pur.

Identificare :

- pentru dextromoramidă nu se cunoaste nici o reacţie chimică specifică, în afară de reacţiile generale ale alcaloizilor ;
- identificarea prin spectrofotometrie în u.v. este sigură, atunci cînd raportul densităţilor optice la 3 lungimi de undă (tab.9) au următoarele valori :

$$\frac{d_{260\ nm}}{d_{256\ nm}} = 1,13 \qquad \frac{d_{260\ nm}}{d_{264\ nm}} = 1,26$$

IV. Test de orientare asupra naturii unor stupefiante de tip morfinic (din produse lichide sau solide) (după Castagnou),

Izolare : produsele solide, pulberi, comprimate, sînt extrase cu alcool, soluţiile (de ex.soluţii injectabile) sînt supuse direct reacţiilor de identificare.

Identificare

1. Reziduul de la evaporarea alcoolului şi substanţele cristaline sînt dizolvate în 2 ml HCl N; aceste soluţii, ca şi probele de analizat lichide, sînt tratate de r.Dragendorf pentru a stabili dacă apare un precipitat - deci dacă există o substanţă alcaloidică.

2. In caz afirmativ, restul lichidului se împarte în 5 porţiuni şi se evaporă la sec în capsule; probele cristaline se distribuie de asemenea în 5 capsule :

- în capsula 1 se execută reacţia apomorfinei ;
- în celelalte patru capsule se adaugă cîte 10 pic.H_2SO_4 conc. peste reziduul rece şi apoi separat :
  - în capsula 2 : 2 pic.r.Fröhde (sulfomolibdic);
  - în capsula 3 : 1 pic.soluţie $FeCl_3$ 10 % ;

- în capsula 4 : 2 pic. r. Marquis (sulfoformolic) ;
- în capsula 5 : 2 pic.r. Lafon-Mecke (sulfoselenic)

şi se compară coloraţiile cu datele din tab.6.

Tab.8.

Reacţii de culoare

(după Castagnou ; Clarke)

produsul	reacţia apomorfinei (Denigès)	reacţia cu $H_2SO_4+FeCl_3$	reactiv sulfo-molibdenic (Fröhde)	reactiv sulfo-formolic (Marquis)	reactiv sulfo-selenic (Lafon-Mecke)	reactiv sulfo-vanadat (Mandelin)
morfina	verde	violaceu	violet	violet	verde	albastru-cenuşiu
codeina	verde	albăstrui	verde	violet	verde intens (la rece)	verde
pantopon (hexapon)	verde	violaceu	violet	violet	verde	
heroina	verde	albăstrui	violet	violet	verde-cenuşiu	albastru-cenuşiu
dilaudid			violet trece în verde	galben trece în vişiniu		vişiniu trece în portocaliu
dicodid			verde trece în albastru	galben trece în visiniu		
nalorfina	verde		violet trece în verde	violet	albastru (incert)	
petidin(mialgin)	0	0	0	roz-portocaliu (colorimetrabil)	0	
metadona (sintalgon)	0	0	0		0	verde-albastru (slab)

tab.9.

Spectrofotometrie în u.v. şi i.r. (maxime)
(după Clarke)

produsul		u.v. apă	etanol	0,1 N HCl	0,01 N HCl	0,1 N H_2SO_4	0,1 N NaOH	i.r (in KBr) A	B	C
morfina	bază		287			284	25o 296	8o5	1243 1448	945 1118 1475
	clorh.	285								
codeină	bază		286					1o52	1268	15oo
heroina	bază		281			279	278			
dilaudid						281				
dicodid			28o			28o				
nalorfina	bază			283		285		15o5	1466	1121 1155 13o4
petidina (mialgin)	bază		252 258 264							
	clorh.					251,252, 557,563, 253,259, 565,292		17o8	1218	1166 1166
metadona (sintalgon)	bază				26o 256					
dextromoramida	bază				264					

ALCALOIZI CU NUCLEU IZOCHINOLINIC

PAPAVERINA, NOSCAPINA, NARCEINA

Istoric

Principalii alcaloizi din opiu cu structură benzil-izochinolinică sînt papaverina, noscapina (narcotina) şi narceina; structuri asemănătoare prezintă şi laudanozina, codamina, xantalina, etc., care însă nu au importanţă toxicologică.

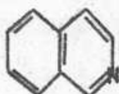
Papaverina a fost izolată din soluţiile de extracţie a morfinei în 1848 (Merck). La sfîrşitul secolului trecut i s-a stabilit structura (Golschmiedt), iar în 19o9 a fost sintetizată (Pictet); metoda care se foloseşte însă în prezent pentru sinteză (marea majoritate a cantităţii utilizate provine din sinteză totală) a fost elaborată numai în 195o (Wahl).

Narcotina, cantitativ unul din principalii alcaloizi din opiu, a fost izolată în 1817 (Robiquet); denumirea ei, sugerînd că are proprietăţi narcotice, este improprie, de aceea a fost înlocuită cu denumirea mai recentă de noscapină.

Narceina a fost obţinută în 1832 (Pelletier), iar formula structurală confirmată în 19o9.

Structura chimică

Papaverina este tetrametoxi-benzil-izochinolină; ceilalţi doi alcaloizi au structuri uşor modificate :

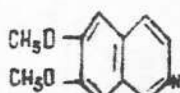


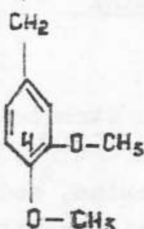
izochinolina

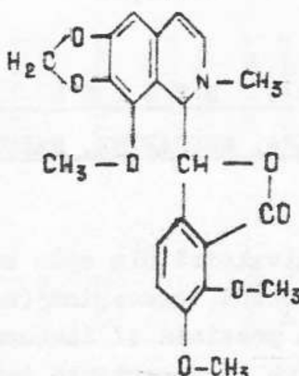
Proprietăţi fizico-chimice

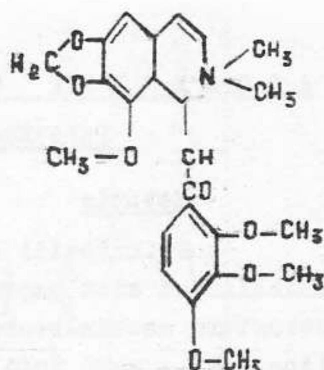
Alcaloizii cu nucleu izochinolinic sînt cristale sau pulberi incolore sau albe; sînt baze slabe.

Solubilitatea în unii solvenţi este prezentată în tab.1o.









papaverina — noscapina (narcotina) — narceina

tab.10. Solubilitatea alcaloizilor izochinolinici în unii solvenți (după Clarke)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
papaverina	bază	aproape ins.	greu sol.	greu sol.	-
	clorh.	1/40	1/120	insol.	1/10
	sulfh.	1/2	1/20	1/5000	1/20
noscapina	bază	insol.	greu sol.	greu sol.	ușor sol.
	clorh.	1/4	1/8	aproape insol.	ușor sol.
narceina	bază	greu sol.	solubil	insol.	aproape insol.
	clorh.	-	solubil (la fierb.)	-	-

Etiologia intoxicațiilor

Rarele cazuri de intoxicație cu acești alcaloizi se produc prin supradozare terapeutică.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Alcaloizii cu nucleu izochinolinic se resorb complet pe

cale gastrointestinală (relativ lent) și din locul injectării (rapid).

Papaverina se localizează în țesuturile grase și ficat. Ea se metabolizează printr-o demetilare selectivă în poz.4. Este excretată în proporție de 4o % sub forma compusului demetilat (4-hidroxi-papaverină), în majoritate sub formă conjugată; alți compuși de excreție sînt neidentificați. Nu s-a regăsit în urină papaverină ca atare.

Narceina, după absorbție, dispare rapid din fluxul sanguin și este depozitată în țesuturi. In primele ore este excretată ca atare, iar ulterior sub formă conjugată și ca metaboliți.

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Alcaloizii benzil-izochinolinici se deosebesc, din punct de vedere farmacologic și toxicologic, de alcaloizii fenantrenici.

Astfel, papaverina, la doze terapeutice, este lipsită de acțiune asupra SNC, efectul său exercitîndu-se asupra musculaturii netede și miocardului; la doze mari, produce sedarea SNC.

Papaverina face parte dintre medicamentele spasmolitice (antispastice), avînd rolul de a provoca relaxarea mușchilor netezi ai diferitelor organe (intestin, bronșii, artere,etc.). Se știe că spasmul mușchilor netezi determină îngustarea lumenului organelor, însoțită de dureri puternice. Spasmul poate fi consecința, fie a stimulării directe a fibrei musculare, fie a stimulării terminațiilor nervoase; în primul caz, se folosesc medicamente relaxante musculotrope (de tip papaverină), iar în al doilea,medicamente neurotrope (de tip atropină). In ambele cazuri, mecanismul antispastic constă în blocarea accesului acetilcolinei sau în împiedecarea acțiunii sale la nivelul receptorilor mușchilor netezi ; intensitatea acțiunii antispastice este mai redusă și în același timp mai selectivă, la papaverină decît la atropină.

Acțiunea spasmolitică a papaverinei asupra musculaturii netede se manifestă prin scăderea frecvenței și amplitudinii contracțiilor produse de o cauză patologică la nivelul intestinului, căilor biliare, ureterelor, bronhiilor.

La nivelul aparatului cardiovascular, papaverina exercită efect vasodilatator asupra fibrelor netede ale vaselor; de asemenea, acţionează direct asupra miocardului, deprimînd moderat excitabilitatea şi conducerea, cu creşterea perioadei refractare a miocardului.

Noscapina (narcotina) nu este analgezic sau narcotic. La doze terapeutice are efect sedativ (egal cu al codeinei) asupra centrului tusei, provocînd în acelaşi timp dilatarea bronhiilor; faţă de codeină şi morfină prezintă avantajul că nu deprimă centrul respirator, ci, din contră, îl stimulează şi în plus, nu determină obişnuinţă. Asupra aparatului digestiv, acţionează ca antispastic. In doze toxice, deprimă sistemul nervos, paralizînd centrul respirator; de asemenea, este deprimant cardiac şi al peristaltismului.

Narceina are acţiune analgezică şi hipnotică asemănătoare morfinei, dar mult mai slabă; este şi sedativ al tusei. Faţă de morfină şi codeină este mult mai puţin toxică.

Alcaloizii au toxicitate scăzută (tab.11). Ingerarea unei doze de papaverină de 1o ori doza terapeutică nu a produs efecte toxice. Sînt semnalate însă, la administrare prelungită de doze mari, unele efecte adverse şi posibilităţi de accidente şi anume :

Manifestări cardiovasculare - provin din exagerarea efectelor pentru care este folosită în terapeutică: vasodilataţia puternică a vaselor mari poate determina scăderea presiunii sanguine, iar deprimarea excitabilităţii şi conducerii poate genera tulburări de ritm, chiar fibrilaţie ventriculară. Pentru evitarea acestor accidente, papaverina se administrează intravenos numai în urgenţe, soluţia fiind diluată cu ser glucozat şi introdusă lent.

Manifestările digestive constau în : greţuri şi colici abdominale,-consecinţă a acţiunii iritante la nivelul mucoasei gastrointensinale - apar la administrare per os a clorhidratului; întîrzierea tranzitului intestinal este urmarea scăderii tonusului şi peristaltismului.

tab.11.

Doze terapeutice şi letale la papaverină si noscapină (după Clarke, Fréjaville)

produsul	doza terapeutică mg.		doza letală	DL_{50} mg/kg (oral)	
	oral	parenteral	mg/kg	şoarece	şobolan
papaverina	3oo	1oo	1oo-5oo	25oo	75o
noscapina			1oo-5oo		8oo

Prin modificări în structura chimică (dispariţia grupei metilen care leagă nucleul benzenic de cel izochinolinic, înlocuirea substituienţilor din radicali,etc.) s-a ajuns la compuşi de sinteză cu proprietăţi farmacologice ameliorate şi cu efecte adverse mai reduse decît la papaverină.

Simptomatologie

La doze toxice, moartea survine prin fibrilaţie ventriculară sau stop cardiac, asemănător cu glicozizii digitalici.

Toxicologie analitică

Papaverina

Izolare : din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacţii de culoare

a) dă reacţii de culoare cu reactivii speciali ai alcaloizilor (v.tab.2);

b) reziduul, prin tratare cu un cristal de fericianură de K şi cîteva picături reactiv Marquis, dă o culoare albastră-verde, care virează la violet, apoi verde şi galben;

c) reacţia Wasicki : culoare roşie-portocalie.

3. Reacţia de fluorescenţă : rezidiul dizolvat la cald în anhidridă acetică şi tratat cu cîteva picături de H_2SO_4, dă o culoare verde-galben, fluorescentă în u.v.

4. Cromatografia (pe hîrtie şi în strat subţire); revelare prin :

a) expunere în lumina u.v. : fluorescenţă galben-verde deschis;

b) pulverizare cu : iodoplatinat; reactiv Dragendorf.

5. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

a) u.v., maxime:
- papaverina bază în 1 N HCl : 254, 284, 31o :
- papaverina sulfat în 1 N HCl: 25o, 254, 31o.

b) i.r. (în KBr) maxime :
- papaverina bază : A : 15o7, B: 1o68, C: 1273.

Noscapina

Izolare : din soluţii apoase, alcaline sau acide, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) cu cromat de potasiu dă microcristale în formă de rozetă în cruce (sensibilitate 1/15oo);

b) cu carbonat de sodiu dă rozete şi mănunchi de ace (sensibilitate 1/15oo) ;

c) dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacţii de culoare

a) rezidiul solvit în H_2SO_4 conc, dă o culoare galbenă-verzuie, care trece în portocaliu, apoi în roşu-vişiniu ;

b) r.Fröhde : culoare verde-albastră ; în exces de reactiv, culoarea virează în vişiniu, în special după uşoară încălzire ;

c) r.Labat (acid galic în mediu de acid sulfuric conc): culoare verde, caracteristică grupării metilenice; reacţia este

dată si de apiol şi chiar de urmele de eter sulfuric, rămas de la extragere.

3. <u>Cromatografia</u> (pe hîrtie si în strat subţire); revelare prin :

a) expunere la lumina u.v.: fluorescenţă albastră-intens,

b) pulverizare cu: iodoplatinat.

4. <u>Spectrofotometrie în u.v. si i.r.</u>

a) u.v. maxime :

- noscapina bază, în etanol : 291, 31o; clorhidrat în apă: 313.

b) i.r. (în KBr) maxime :

- noscapina bază : A: 1745, B: 1276, C: 1o38.

<u>Narceina</u>

<u>Izolare:</u> din soluţii apoase, alcaline sau acide, cu solvenţi organici.

<u>Identificare</u>

1. <u>Reacţii de precipitare</u>

a) dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

b) cu soluţie apoasă de iod dă culoare sau precipitat albastru.

2. <u>Reacţii de culoare</u>

a) r.Fröhde: culoare verde;

b) r.Marquis: culoare brună, trece în verde;

c) r.Mandelin: culoare verde-brun;

d) r.Labat: verde.

3. <u>Cromatografie</u> (aceiaşi comportare ca narcotina)

4. <u>Spectrofotometrie în u.v.</u>

- narceina bază în o,1 N HCl: 277.

ALCALOIZI CU NUCLEU CHINOLINIC

CHININA SI CHINIDINA

Istoric

In coaja arborelui de chinchona (familia Rubiacee), originar din munţii Anzi şi cultivat apoi în Indonezia şi Africa centrală, se găsesc peste 2o de alcaloizi, în proporţie de 6 %. Dintre aceştia, importanţa majoră, cantitativ şi terapeutic, o au perechea de stereoizomeri (-)chinina şi (+)chinidina, şi mult mai puţin (+)cinconina şi (-)cinconidina.

Coaja măcinată era folosită de indieni ca remediu împotriva frigurilor încă înainte de cucerirea spaniolă.

Linné a denumit arborele "Cinchona" în amintirea vindecării produse, se pare, de un decoct din coaje, a contesei del Cinchona, soţia viceregelui din Peru. Alţi autori admit că numele provine de la cuvîntul incaş "Quina-quina" (coaja cojilor).

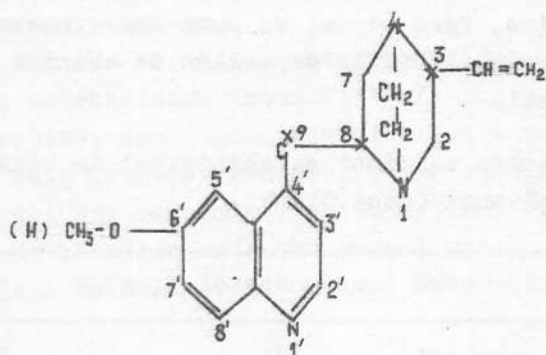
Introdusă în Europa către mijlocul sec.XVII de călugării iezuiţi, produsul brut a fost utilizat sub numele de "coaja peruviană", "pulberea contesei" sau "pulberea iezuiţilor".

Prima menţiune despre proprietăţile terapeutice ale Cinchonei se găseşte într-o carte apărută în Spania (1639), iar prima recunoaştere oficială datează din 1677, cînd a fost inclusă în Farmacopeea londoneză, sub numele de "cortex peruanus". Timp de două secole a fost întrebuinţată contra frigurilor şi ca analgezic-antitermic, sub formă de extract sau infuzie.

Incercările de a izola principiul activ din amestecul de alcaloizi ("totachina") au început la sfîrşitul sec.XVIII, cînd Fourcroy (1792) a obţinut chinina impură, denumită "china". In 182o Pelletier şi Caventou au izolat chinina şi cinconina, dar structura chininei a fost elucidată numai la începutul secolului XX, iar sinteza totală, realizată în 1944, printr-un procedeu foarte costisitor. Ceilalţi doi stereoizomeri au fost puşi în evidenţă în 1833 (chinidina) şi 1847 (cinconidina).

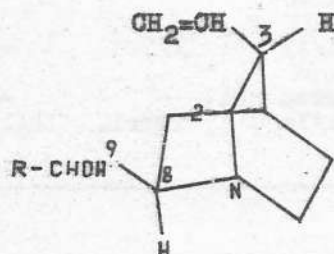
Structura chimică

Chinina este compusă dintr-un nucleu chinolinic şi unul chinuclidinic, legate printr-un atom de carbon cu o grupă alcool secundar; nucleul chinuclidinic poartă un vinil, iar cel chinolinic, un metoxil. La cinconină lipseşte metoxilul. Deşi sînt posibili cîte 8 izomeri, corespunzători celor 3 carboni asimetrici din poziţiile 3,8,9 (carbonul din poziţia 4, deşi asimetric, este imobilizat într-un sistem biciclic), nu se cunosc decît cîte unul; chinidina, izomerul dextrogir al chininei şi cinconidina, izomerul levogir al cinconinei, ambii la C_8.



In fig.4 sînt prezentate orientările faţă de puntea C_{2-3} a substituenţilor din C_8:

izomeri dextrogiri (chinidina şi cinconina): cis



izomeri levogiri (chinina şi cinconidina): trans

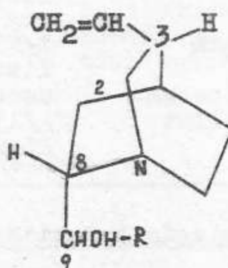


Fig.4. Orientarea faţă de C_{2-3} a substituenţilor din C_8

Proprietăţi fizico-chimice

Chinina şi chinidina au proprietăţi slab bazice. Sînt

insolubili în apă, iar solvenții organici, chiar putin polari, îi dizolvă. Sînt utilizate ca săruri (sulfați, clorhidrați, etc.), substanțe albe, cristaline, fără miros, cu gust amar intens. In tab.12 sînt prezentate solubilitățile sărurilor de chinină și chinidină în unii solvenți.

tab.12. Solubilitatea chininei și chinidinei în unii solventi (după Clarke)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
chinina	bază	greu sol.	1/1	-	1/3
	bisulfat	1/1 apă fierb.	1/5o	-	1/625
	dibromhidr.	1/7	f.sol.	insol.	-
	diclorh.	1/o,5	1/14	insol.	1/7
(euchinina)	etilcarbonat	greu sol.	1/2	1/1o	1/1
	bromhidrat	1/1 apă fierbinte	1/1	greu sol.	1/1
	clorhidrat	1/23	1/1	greu sol.	1/2
	fosfat	1/6oo	1/2oo	-	-
	salicilat	greu sol.	1/24	1/16o	1/25
	sulfat	1/35 apă fierbinte	1/95	greu sol.	greu sol.
	tanat	1/3o apă fierbinte	1/3	-	-
chinidina	bază	1/75o apă fierbinte	1/17	1/7o	-
	gluconat	ușor sol.	greu sol.	-	-
	sulfat	1/15 apă fierbinte	1/1o	insol.	1/15

Etiologia intoxicațiilor

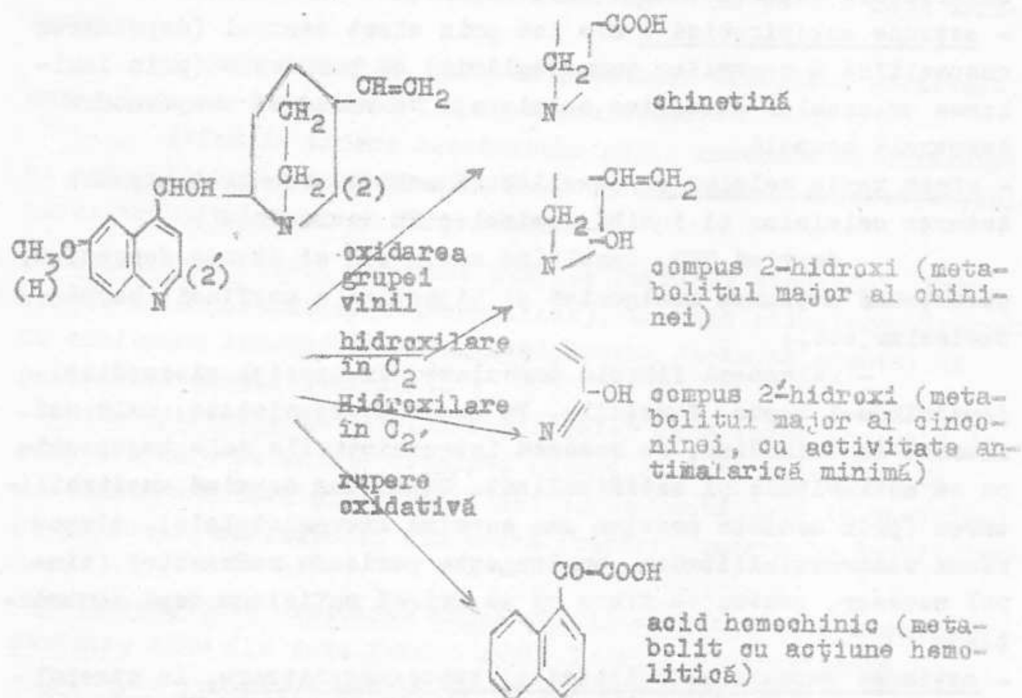
Chinina și chinidina pot ocaziona intoxicații grave. In cazul chininei, ele survin prin provocare de avort sau tentativă de sinucidere (rare); intoxicații acute accidentale ; hipersensibilitate (prin ingerare sau manipulare profesională). In cazul chinidinei, predomină accidentele terapeutice prin supradozare.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Ambii alcaloizi sînt absorbțiți rapid din tractul di-

gestiv (în special la nivelul intestinului subtire). Ajunși în circulație, se fixează de proteine. Se localizează selectiv în ficat si plămîn.

In organism o mare parte din cantitatea absorbită suferă o metabolizare intensă, calitativ aceiași pentru chinină și cinconină, dar cantitativ diferită : metabolitul major al chininei este compusul 2-hidroxi, iar al cinconinei, compusul 2'-hidroxi, cei doi metaboliți avînd acțiuni farmacologice diferite. Are loc de asemenea oxidarea grupei vinil și ruperea oxidativă dintre nucleul chinolinic și nucleul chinuclidinic.



Eliminarea urinară, masivă, a chininei în primele ore, descrește treptat și este totală în 48 ore; nu se cumulează deci în organism. Chinidina se elimină mai lent, încît după 5-6 zile de tratament se realizează concentrații în sînge de 6-8 mg/1000 ml sînge, iar administrarea de noi doze duce la manifestări toxice.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Activitatea farmacologică se datorește moleculei întregi și nu metaboliţilor. In doze terapeutice, chinina și chinidina au aceleași proprietăţi, dar de intensităţi diferite.

- acţiunea antimalarică : chinina este un antimalaric schizonticid (v.cap."antimalarice de sinteză"). Inlocuită parţial de medicamentele de sinteză (mai eficiente și mai puţin toxice), chinina este încă folosită în unele părţi ale globului, mai ales în urma constatării că anumite tulpini de paraziţi au devenit rezistenţi faţă de acestea. Chinidina nu se folosește ca antimalaric, din cauza acţiunii sale deprimante cardiace.
- acţiune antipiretică : are loc prin efect central (deprimarea nespecifică a centrilor termoreglării) și periferic (prin inhibarea proceselor oxidative celulare). Nu modifică temperatura corporală normală.
- efect toxic celular : paralizează activitatea protoplasmei tuturor celulelor și inhibă enzimele; în consecinţă :

  - deprimă SNC, rezultînd analgezia și starea depresivă; potenţează acţiunea analgezică și hipnotică a morfinei, barbituricelor, etc.;

  - relaxează fibrele musculare, în special miocardice, deprimîndu-i toate funcţiile. Pe această proprietate, mult mai intensă la chinidină, se bazează întrebuinţările sale terapeutice ca antiaritmic și antifibrilant. Chinidina deprimă excitabilitatea (prin aceasta previne sau suprimă extrasistolele), micșorează contractibilitatea, prelungește perioada refractară (timpul necesar, pentru ca fibra să se refacă suficient după contracţie).
- acţiunea parasimpaticolitică și vasoconstrictoare, în special la nivelul organelor de simţ.
- efect hemolitic (chinina), în întrebuinţare prelungită, datorită nucleului chinolinic .

In doze toxice au loc următoarele acţiuni :
- excitare, apoi deprimare a SNC, ducînd la stop cardiac sau la paralizie respiratorie bulbară ;

- chinidina induce tulburări de ritm și debit cardiac și anume:

- extrasistole ventriculare și tahicardie, prin acțiune deprimantă asupra centrilor contracției si prin acțiune simpaticolitică;

- bloc atrioventricular, stop cardiac, prin actiune deprimantă atît de intensă asupra centrilor contractili, încît aceștia nu-și pot relua activitatea contractilă la timp; accidentul este deseori fatal ;

- decompensare cardiacă : actiunea inotropă negativă determină creșterea consumului de oxigen al fibrei miocardice, determinînd insuficiență cardiacă sau agravînd pe cea deja existentă ;

- tromboembolii, prin desprinderea trombilor parietali auriculari și antrenarea lor în circulatie.

Avînd în vedere accidentele grave generate de chinidină și sensibilitatea individuală, înainte de aplicarea terapiei, bolnavul trebuie testat cu doze minime.

- stimularea fibrelor netede uterine (mărirea tonusului, frecvenței si amplitudinei contracțiilor); această stimulare, împreună cu excitarea hormonilor hipofizari, poate declanșa avortul în perioada avansată a sarcinii ;
- vasoconstricție la nivelul capilarelor care irigă organele de simț, la care se adaugă acțiunea toxică directă celulară, dă accidente auditive și vizuale; chinidina poate duce la convulsii și pierderea cunoștinței din cauza irigării cerebrale insuficiente ;
- scăderea, apoi creșterea amplitudinii contracțiilor mușchilor striați, duce (la doze foarte mari) la efecte curarizante ;
- iritație locală : per os, irită mucoasa gastrică (efectul este de scurtă durată căci substanța se absoarbe repede); dă leziuni renale (prin concentrare la nivelul rinichiului); i.m. produce edem, indurație, endemii; i.v. determină dureri pe traiectul venei, iritația endovenei (se folosește pentru sclerozarea venelor varicoase);

In tab.13 este prezentată diferența între doza terapeuti-

că şi doza toxică.

tab.13.

Diferenţa între doza terapeutică şi doza toxică (după Fréjaville)

derivatul	doza terapeutică g	doza toxică g
chinina	1 - 3	4
chinidina	o,o5 - o,3o	4

Doza letală la adult pentru chinină este 8-12 g (cardiacii şi copiii sînt foarte sensibili). Chinidina, mai solubilă, este şi mai toxică, DL_{50} oral, şoarece, 59o mg/kg.

Simptomatologie

Hipersensibilitate (fenomene alergice) : prurit, exantem, febră, edem al mucoasei bronşice şi bronşiolice cu bronşiolospasm, mai rar trombopenie cu purpură şi anemie hemolitică.

Intoxicaţie moderată (4-5 g chinină): tulburări digestive, astenie, cefalee, ameţeli, tulburări oculare trecătoare, vasodilataţie cutanată şi transpiraţie.

Intoxicaţie acută (cinconism), mai gravă la chinină :

- tulburări digestive: greţuri, vărsături, dureri abdominale ;
- tulburări neurosensitive : auditive (ameţeli, vîjîieli în urechi, prin hemoragie retrotempaniană, hipoacuzie reversibilă); vizuale precoce (vedere ştearsă, fotofobie, diplopie, midriază, nistagmus, scotoame; la examenul fundului de ochi se observă un spasm al vaselor retiniene, putînd duce în lipsa tratamentului imediat la amauroză; atrofia nervului optic are loc prin spasme ale vaselor retiniene ca şi prin mecanism toxic direct, ducînd la leziuni celulare). Tulburările neurosensitive sînt mai puţin intense la chinidină.
- tulburări neurologice : cefalee, agitaţie, iritabilitate, delir ("beţia chininică"); în caz de insuficienţă circulatorie, sau asociere cu barbiturice,se produce coma (profundă), hipotermie, cianoza extremităţilor, convulsii în faza finală.

- tulburări respiratorii : stimulare, apoi deprimare respiratorie, cu cianoză.
- tulburări cardiovasculare (precoce): bradicardie (prin paralizia sistemului excitoconductor).

Moartea se produce prin stop cardiac sau respirator (în cîteva zile pînă la cîteva ore).

Examen anatomo-patologic

Se constată modificări la nivelul creierului, edem cerebral, hemoragii perivasculare si cheaguri hialini în vasele mici.

Tratament

- spălătură gastrică sau administrare per os de lichide (apă, lapte, cărbune) si provocare de vărsături; purgativ salin:
- tratament simptomatic :
  - supravegherea insuficienței respiratorii și circulatorii acute ;
  - tratamentul amaurozei (de urgență) prin infiltrații retrobulbare de atropină sau acid nicotinic; acid nicotinic i.v., foarte lent; vit.A, B_1, B_{12}; nitrit de sodiu, i.v. lent ;
  - tratamentul oliguriei.
- tratament epurator (diureză forțată).

Toxicologie analitică

Izolare : cu solventi organici, după după alcalinizare, după trei variante :
- metoda Stas-Otto (din organe) : din lichidul apos alcalin;
- metoda Griffon-Le Breton (din sînge sau organe): se alcalinizează ușor, apoi se tratează cu Na_2SO_4 anhidru pînă ce masa devine pulverulentă, cînd se extrage cu solventi organici ;
- din urină : simplă extragere cu solvenți organici, după alcalinizare.

Identificare

Chinina și chinidina din preparate farmaceutice se pretează atît reacțiilor de precipitare și culoare, cît și reacției de fluorescență. In schimb, alcaloizii extrași din produse bio-

logice, fiind de obicei în cantități mici, nu sînt identificabili decît datorită fluorescenței.

1. Reacții de precipitare:

a) Dau precipitate cu reactivi generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacții de culoare:

a) Nu dau reacții de culoare cu majoritatea reactivilor speciali (v.tab.2).

b) Reacția eritrochininei: rezidiul tratat cu apă de brom, ferocianură de K și amoniac, dă o culoare rosie (datorită eritrochininei), extractibilă în cloroform. Reacția este interferată de alcaloizii brucină si narceină, ca și de antipirină și piramidon (cu care adesea este asociată în medicația antigripală).

c). Reacția taleiochininei: rezidiul tratat cu apă de brom și amoniac, dă o culoare verde, care trece în roșu la adaus de acid sulfuric.

d) Reacția Prudhomme: rezidiul dizolvat în tampon fosfat și tratat cu soluție de eosină, dă o culoare roșie, extractibilă în cloroform. Reacția este dată și de alți alcaloizi.

e) Reacția Dragendorf: culoare portocalie.

3. Reacția de fluorescență: rezidiul de la evaporarea solventului se reia cu soluție diluată de H_2SO_4; se observă fluorescență albastră în lumina ultravioletă. Fluorescența este distrusă de HCl sau ioni de clor.

4. Cromatografie (pe hîrtie sau în strat subțire); revelare prin:

a) Expunere la lumină u.v.: fluorescență albastră;

b) Pulverizare cu: iodoplatinat; reactiv Dragendorf.

Metoda permite diferențierea chininei de chinidină pe baza Rf-urilor.

5. Spectrofotometrie în u.v. și i.r.:

	u.v. (maxime)		i.r.(în KBr) maxime)		
alcaloidul	etanol	o,1N H_2SO_4	A	B	C
chinina	236,332	25o,316,346	bază:1235	151o	1o3o,1619
chinidina	236,332	-	bază:1258	1514	1o4o,1619

Dozare

1. Metoda fluorimetrică:

a) Tehnica directă : se măsoară fluorescența filtratului apos după îndepărtarea proteinelor prin precipitare.

b) Tehnica indirectă: se extrage alcaloidul din mediu alcalin cu solvent organic, apoi faza organică este epuizată cu H_2SO_4 diluat; în soluția sulfurică se măsoară fluorescența.
Tehnica indirectă are următoarele avantaje :

- nu extrage decît substanța ca atare (activă farmacologic și toxicologic) și nu metaboliții (deci rezultatele sînt inferioare celor obținute în metoda directă);
- prin extragere se elimină unele substanțe care inhibă fluorescența (ionii de clor, etc.).

ALCALOIZI CU NUCLEU INDOLIC

STRICNINA, BRUCINA

Istoric

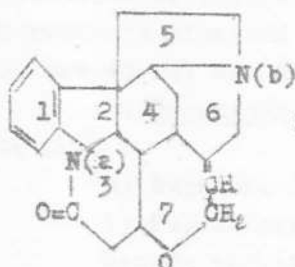
Stricnina şi brucina sînt principalii alcaloizi din unele specii de strichnee (familia Loganiacee): în seminţele (nux vomica) de strichnos nux vomica, originară din India şi Indonezia, se găseşte 2-4 % stricnină şi brucină, în proporţii aproape egale; în seminţele (Fava St.Ignatii) de Stricnos ignati, originară din Filipine, conţinutul în stricnină este 1-2 %, iar de brucină de o,5 %. Alcaloizii sînt însoţiţi de loganozid, un heterozid.

Intrebuinţarea terapeutică a nux vomica datează din sec. XVI; concomitent i s-au cunoscut proprietăţile toxice, fiind folosită ca raticid.

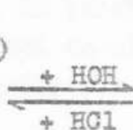
Ambii alcaloizi au fost izolaţi în 1818 de Pelletier şi Caventou, din Fava St.Ignatii. Structura lor a fost elucidată prin difracţia razelor X (195o) şi printr-o complicată sinteză totală (în 3o de trepte) realizată de Woodward (1947-54).

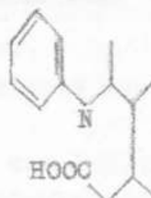
Structură chimică

Stricnina se compune din 7 cicluri, dintre care un nucleu indolic. Ea conţine un azot nebazic N(a) sub forma unei grupări amidice şi un azot bazic N(b); este deci o bază terţiară monovalentă. Prin hidroliză bazică se obţine acid stricnic.



stricnina





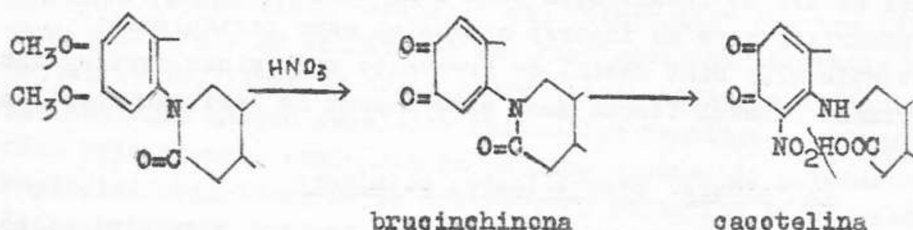
ac.stricnic

N / CO (grupare amidică)

Brucina este dimetoxistricnină. Prin oxidare la rece cu HNO_3 se obţine cacotelina (nitroorto-chinona acidului brucinic), colorată în roşu, virînd la portocaliu pînă la galben.

Proprietăţi fizice-chimice

Alcaloizii-bază si sărurile lor sînt substanţe albe, cristaline, cu gust amar foarte intens. Solubilitatea lor în



brucinchinona cacotelina

unii solventi este prezentată în tab.14. Sărurile nu disociază prin hidroliză, de aceea stricnina nu se poate extrage decît în mediu alcalin.

tab.14

Solubilitatea stricninei şi brucinei în unii solvenţi organici (după Clark)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
stricnina	bază	1/7ooo	1/25o	1/55oo	1/6
	clorh.	1/4o	1/85	insol.	insol.
	nitrat	1/5o	1/15o	insol.	1/11o
	fosfat	1/3o	greu sol.	-	-
	sulfat	1/5o	1/135	insol.	greu sol.
brucina	bază	1/132o	1/3	1/187	1/5
	sulfat	1/1o (apă fierbinte)	1/1o5	-	1/17o

Etiologia intoxicaţiilor

Stricnina se foloseşte ca rodenticid şi tot mai puţin în terapeutică.

Originea intoxicaţiilor acute este :

- terapeutică, prin supradozare, confuzie de denumire (de ex. stricnină-santonină), hipersensibilitate individuală (la doze nor-

male):
- accidentală; deși se prevede colorarea granulelor sau pulberii rodenticide, pentru a nu fi confundate cu alimentele, se citează totuși cazuri de intoxicații prin confuzie; de asemenea consumarea păsărilor care au ingerat stricnină este periculoasă;
- intențională: sînt destul de frecvente atît sinuciderile, cît și crimele (gustul foarte amar este mascat de mari cantități de zahăr).

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Stricnina se absoarbe bine din tractul gastrointestinal și din sediile de administrare parenterală, și părăsește circulația rapid (5o % intră în țesuturi, în special în ficat, în 5 minute).

Aproximativ 8o % din doză este oxidată în ficat, restul se excretă ca atare. Incepînd din prima oră se elimină masiv prin rinichi, ca și prin bilă și alte secreții; o eliminare renală foarte lentă continuă încă cîteva zile. Distrugerea și eliminarea rapidă explică durata scurtă a intoxicației.

Stricnina este regăsită în cadavrele exhumate chiar după mai mulți ani.

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Intrebuințările terapeutice au fost : "tonic" (fără bază științifică); principiu amar pentru stimularea secrețiilor gastrice (poate fi înlocuită cu alte principii amare, ca gențiană, deoarece este prea toxică); stimulent respirator, atunci cînd sistemul nervos este inhibat.

Stricnina și brucina acționează aproape exclusiv asupra sistemului nervos, fiind excitante în doze mici și convulsivante în doze toxice.

Deși toate porțiunile axului cerebrospinal sînt afectate, predomină acțiunea la nivelul măduvei spinării.
- măduva: în doze mici, stricnina crește excitabilitatea reflexă a măduvei: ca urmare, mușchii răspund în mod exagerat, însă coordonat. In doze mari, coordonarea dispare, iar un impuls senzitiv (vizual, tactil, auditiv) nu mai urmează un arc reflex simplu,

producînd o reacţie motorie izolată, ci se răspîndeşte difuz în sens ascendent şi descendent de-a lungul măduvei, determinînd contracţia simultană a numeroşi muşchi striaţi. Această contracţie duce la convulsia "spinală" sau "simetrică" (contracţiile sînt bilaterale şi simultane) sau "necoordonată" (reacţia este de tip tonic, lipseşte orice coordonare). Acţiunea stricninei are loc atît asupra celulelor regiunilor senzitive, cît şi motorii. Prin urmare, stricnina nu produce contracţii musculare, dar împiedică organismul să le controleze, rezultînd exagerarea lor, de la tresăriri clonice, pînă la criza tetanică. Excitaţiile externe sau din SNC declanşează contracţiile.

- bulbul : stricnina stimulează bulbul printr-un mecanism asemănător aceluia din măduvă: deci nu este o stimulare directă, ci o sensibilizare la stimulii de origină centrală sau periferică. Centrul respirator este în special stimulat, centrul vasomotor este de asemenea afectat (creşte tensiunea prin vasoconstricţie). Stimularea bulbului explică utilizarea terapeutică a stricninei pentru neutralizarea inhibiţiei bulbare determinată de dozele toxice de barbiturice si hipnotice. Inhibiţia este urmată de paralizie şi dozele mari paralizează bulbul (moartea se produce însă prin paralizia muşchilor respiratori, care are loc înaintea paraliziei bulbului).

- creier: la doze mai mari însuşi creierul este atins, structurile cerebrale răspund în mod exagerat la stimulii senzoriali si participă la convulsii.

- sistemul nervos periferic : în doze slabe, stimulează terminaţiile nervoase auditive, olfactive şi gustative (rezultînd, pe cale reflexă, creşterea secreţiilor si apetitului). In doze puternice, creşte excitabilitatea fibrei nervoase, ceea ce îi scade cronaxia. Se distruge astfel izocronismul dintre nerv si muşchi şi rezultă convulsii. Ele sînt urmate - atunci cînd cronaxia nervului scade foarte mult, - de efect curarizant (muşchiul nu răspunde la excitaţia nervului său motor). Deşi în intoxicaţiile cu stricnină şi curara efectul este acelaşi (curarizant), cauza este diferită şi anume : stricnina acţionează numai asupra fibrei nervoase, crescînd excitabilitatea şi micşorînd cronaxia - are

loc pseudocurarizare ; curara si congenerii acţionează numai asupra fibrei musculare, scăzînd excitabilitatea şi mărind cronaxia - are loc curarizare adevărată.

Nu se explică serierea în care apar efectele stricninei (debutînd în măduvă), căci repartiţia toxicului după administrare i.v. este aproape egală în toate sectoarele sistemului nervos.

In afară de sistemul nervos, stricnina acţionează şi asupra:

- muşchiului cardiac, prin deprimare ;
- tractului intestinal - în doze mici excită secreţiile şi stimulează digestia.

Acţiunea farmacologică a brucinei este identică, dar de 2o de ori mai slabă; nu are întrebuinţări terapeutice.

Stricnina este un alcaloid foarte toxic. DL_{50} la iepure, per os este 5 mg, s.c. o,5 mg şi i.v. o,3 mg/kg; la şobolan, per os, 7 mg/kg.

Doza toxică este foarte apropiată de doza terapeutică (tab.15).

Diferenţa dintre doza letală şi doza terapeutică
(după Castagnou)

produsul		doza terapeutică pro dosis(g)	pro die(g)	doza letală (g)
stricnina (sulfat)	per os	o,oo6	o,o18	o,o2o-o,o5o
	s.c.	o,oo2	o,olo	
brucina		o,o5o		1,ooo

Dozele toxice sînt superioare în caz de : obişnuinţă, comă barbiturică, intoxicaţii acute şi cronice cu etanol, difterie.

Simptomatologie

Manifestările din intoxicaţia acută sînt caracteristice:

- îndată după ingerare se resimte un gust amar ;
- la lo-2o minute apare anxietate, contracţia muşchilor feţei şi gîtului, hiperacuitatea simţurilor (miros, auz, pipăit);

- un ușor tremor al extremităților precede declanșarea crizei convulsive, asemănătoare crizei tetanice :

- contractarea tuturor mușchilor cu rigiditate, si întrucît predomină grupul mușchilor mai puternici, întregul corp este arcuit în hiperextensie (opistotonus); maxilarele sînt încleștate (trismus), iar contracția mușchilor feței provoacă "rîsul sardonic" ;

- respirația este superficială și neregulată din cauza contracției mușchilor respiratori, ducînd la cianoză și oprirea respirației ;

- tahicardie, cu hiperexcitabilitate miocardică și risc de insuficiență circulatorie ;

- midriază, viziune colorată în verde, hipertermie, hipersalivație și transpirații profuze ;

- intoxicatul este conștient.

Criza durează cîteva secunde pînă la cîteva minute, apoi treptat mușchii se relaxează. Orice excitație (mecanică sau senzitivă) declanșează un nou acces, uneori mai violent. Dacă accesele se intensifică și se succed rapid, survine moartea în intervalul de relaxare dintre crize, datorită contracției prelungite a mușchilor respiratori, care nu mai au timp să-și revină între accese. Dacă accesele se răresc, vindecarea urmează rapid, persistînd cîteva zile astenie și dureri musculare.

Examen anatomo-patologic

Imediat după deces se instalează rigiditatea cadaverică și se menține mai mult timp. Se observă semne de asfixie, congestie, mici hemoragii meningiene.

Tratament

- înaintea apariției simptomelor se pot face spălături gastrice cu permanganat 1/1000, acid tanic 2 %, etc.; ulterior, orice manevră asupra intoxicatului poate declanșa convulsiile;
- tratament simptomatic:
  - intubație, ventilație asistată, oxigenoterapie ;
  - contra convulsiilor, barbiturici cu durată scurtă i.v.

(inhibă hiperexcitabilitatea măduvei; inhibă centrii nervosi superiori, blocînd impulsurile care ajung la măduvă în sens descendent); relaxanți musculari (curarizante);

- contra hipertermiei: ghiață, fenotiazine i.v.;
- scăderea excitabilității miocardice : beta-blocanți;

- contraindicații:
  - morfina;
  - orice excitație (zgomot, lumină, manipulare).

Toxicologie analitică

Izolare: 1. stricnina și brucina avînd o solubilitate mică în eter, necesită, după metoda Stas-Otto, o extragere prelungită cu acest solvent, care trebuie adăugat înainte de a se alcaliniza mediul, pentrucă forma cristalină de stricnină este și mai greu solubilă în eter. Pentru a evita aceste inconveniente, se preferă extragerea stricninei cu cloroform.

2. Stricnina poate fi izolată, după transformare în oxalat de stricnină (metoda Graham-Hoffmann), prin agitare cu cărbune animal, din care se extrage cu etanol fierbinte.

3. Separarea stricninei de brucină: la alcalinizarea lichidului apos acid R se folosește amoniac în exces, care dizolvă brucina și precipită numai stricnina.

Stricnina

Identificare

1. Reacții de precipitare

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacții de culoare

a) Reacția Bauer (acid sulfuric + bicromat) : reziduul tratat cu H_2SO_4 conc. și bicromat dă o culoare violetă fugace, trecînd prin roșu-cireșiu la incolor; reacția este dată și de yohimbină, însă culoarea nu trece la incolor prin roșu-cireșiu. Reacția se poate executa și cu alți oxidanți; bioxid de mangan sau plumb, oxid de ceriu, etc. Reacția este împiedecată de prezența ptomainelor, interferență evitată prin înlocuirea bicroma-

tului cu fericianură de potasiu.

b) Reacţia hidrostricnină (Malaquin-Denigès): prin reducere la cald cu Zn + HCl(sau mai bine cu amalgam de Zn + HCl), se formează tetrahidrostricnină şi stricnidină; ultima, prin oxidare cu diferiţi agenţi (acid nitros, nitric, persulfaţi, apă oxigenată, apă de brom, etc.) se colorează în roşu-violeceu. Culoarea este stabilă numai la utilizare de oxidanţi în soluţii diluate. Reacţia este interferată de derivaţii fenotiazinici; în acest caz, culoarea roşie apare odată cu adăugarea HCl conc., iar culoarea apărută la adausul de oxidant este puţin stabilă.

c) Reacţia Mandelin : stricnina dă culoare albastră-violet, care virează în roşu prin adăugare de apă sau soluţie alcalină. Reacţia este interferată de cloral, gaiacol, chinină, fenacetină, etc.

d) Alte reacţii de culoare (v.tab.2).

e) Reacţia Prudhomme: complex colorat cu roşu de bromcrezol sau metilorange, extractibil cu cloroform.

3. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire): revelare prin :

a) Expunere la lumină u.v.: absorbţie puternică (pată întunecată) ;

b) Pulverizare cu iodoplatinat.

4. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

produsul	u.v. (maxime)		i.r.(în KBr)		
	etanol	0,1 N H_2SO_4	A	B	C
stricnină	bază 255	255	1664	764 1392	1480
brucina	bază 267 301	265 300	1500 1649	1190 1285 1400 1450	

5. Test fiziologic: soluţia de stricnină injectată la broască, peşte,etc. provoacă contracţii specifice (opistotonus).

Dozare

Reacţia tetrahidrostricninei se pretează la dozare, prin fotometrare la 525 nm.

Brucina

Prezintă următoarele reacţii caracteristice :

1. Reacţia cacotelinei (reacţia Noll): prin oxidare cu HNO_3 în prezenţă de H_2SO_4, are loc demetilare şi oxidare, formîndu-se derivatul ortochinonic; ulterior acesta se nitrează şi se rupe legătura amidică, rezultînd nitro-ortochinona acidului brucinic (cacotelina), intens colorată în roşu, care virează la portocaliu, apoi la galben. Cacotelina tratată cu un reducător (clorură stanoasă sau sulfură de amoniu) dă o culoare violetă.

Amestec de stricnină şi brucină (în cazul intoxicaţiei cu preparate galenice de nux vomica); rezidiul este tratat cu HNO_3 si H_2SO_4, cînd apare culoarea roşie virînd în galben (r. Noll, pentru brucină); în lichidul rămas se adaugă bicromat de potasiu, cînd apare culoarea violetă (r.Bauer,pentru stricnină).

REZERPINA

Istoric

In regiunile tropicale si subtropicale creşte arbustul Rauwolfia (fam.Apocinacee), denumit astfel după botanistul german Leonardo Rauwolf din Augsburg,care l-a menţionat pentru prima dată (1582). In rădăcinile diferitelor specii, îndeosebi Serpentina, se găsesc cel puţin 25 de alcaloizi, dintre care cel mai important este rezerpina. Alţi alcaloizi, majoritatea cu nucleu indolic, sînt : ajamalina, ajamalinina, ajamalicina, izoajamalina, serpentina, serpentinina, rezerpidina.

Extractele de Rauwolfia au fost utilizate împotriva tulburărilor nervoase, în medicina empirică orientală, (indiană, chineză) cu mii de ani în urmă; Rauwolfia serpentina era denumită în India "iarba nebunilor". Incepînd din 1931 încep să fie cunoscute efectele hipotensive ale preparatelor de Rauwolfia.

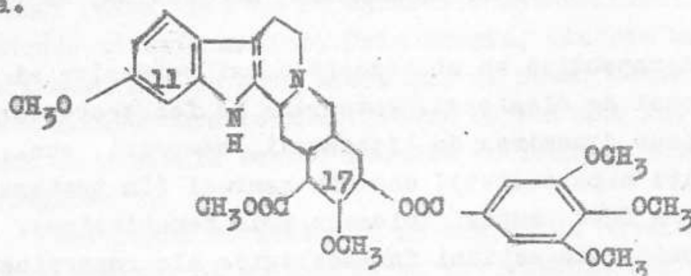
Rezerpina a fost izolată în 1952 (Müller şi colab.),

iar structura confirmată în 1956 prin sinteză totală (Woodward).

Structură chimică

Structura este asemănătoare yohimbinei, posedînd în plus două grupări metoxi (poziția 11 și 17), iar alcoolul secundar din poziția 18 este esterificat cu acid 3,4,5-trimetoxi-benzoic.

Nucleul indolic este regăsit în alți alcaloizi psiholeptici sau psihodisleptici (psihocibina, LSD_{25}, etc). Prezența grupării trimetoxi-benzoil nu contribuie la activitatea terapeutică.



Proprietăți fizico-chimice

Rezerpina se prezintă sub formă de cristale aciculare albe-gălbui (se înegresc la lumină), cu gust ușor amar; este aproape insolubilă în apă, etanol, eter și solubilă 1/6 în cloroform.

Etiologia intoxicațiilor

Intoxicațiile acute sînt în general medicamentoase, prin supradozare; se cunosc totuși și cazuri de tentative de sinucidere.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Rezerpina este absorbită rapidă prin mucoasele tractului digestiv; din circulație dispare de asemenea repede și se repartizează în toate organele și în special în SNC, unde atinge concentrația maximă la o oră de la administrare.

Se metabolizează total în 1-2 zile, prin hidroliza legăturii esterice din poz. 18 și O-demetilare; principalii meta-

boliţi sînt acidul trimetil-benzoic, metilrezerpatul şi acidul rezerpic (inactivi), eliminaţi prin urină şi fecale în proporţie de 5o % din doza absorbită, în primele ore.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Din punct de vedere farmacologic, alcaloizii din Rauwolfia se împart în :

- alcaloizi cu acţiune predominant centrală (sedative şi hipotentive); cel mai important este rezerpina;
- alcaloizi cu acţiune predominant periferică (simpaticolitică şi adrenolitică): ajmalina, ajmalinina, serpentina, serpentinină, etc.

In terapeutică se utilizează numai rezerpina şi uneori şi extractul total de alcaloizi. Rezerpina se foloseşte ca: antihipertensiv (sub denumirea de hiposerpil, serpasil, etc.,adesea asociat cu alţi hipotensivi); sedativ central (în tratamentul unor psihoze; a fost parţial înlocuit prin fenotiazine).

Principalele acţiuni farmacologice ale rezerpinei se manifestă asupra :

- sistemului cardiovascular,prin :
  - scăderea tensiunii arteriale,mai intens la hipertensivi decît la normali ;
  - bradicardie, suprimată sau prevenită de atropină;
  - potenţarea efectelor adrenalinei (în doze mici) şi inversarea lor (în doze mari).
- sistemului nervos prin :
  - acţiune sedativă, cu destindere psihică, indiferenţă faţă de factorii emoţionali, prostraţie, creşterea apetitului ;
  - nu are acţiune hipnotică (nu tulbură conştiinţa şi procesele de gîndire), dar potenţează acţiunea barbituricelor şi anestezicelor;
  - nu are acţiune analgezică, emetică sau anticonvulsivantă ;
  - este hipotermizantă, dar nu antipiretică.
- sistemului nervos vegetativ: acţionează ca parasimpaticomimetică.

Efectele rezerpinei se caracterizează prin :

- debutul acţiunii este precedat de un timp de latenţă (peste 24 ore), care nu poate fi anulat prin creşterea dozei, schimbarea căii de administrare, etc.;
- efectul este de lungă durată, chiar după o singură doză.

Mecanismul de acţiune a rezerpinei este indirect, asupra mediatorilor chimici. Rezerpina provoacă "golirea" (spolierea) rezervelor de serotonină şi catecolamine la nivelul ţesuturilor (în special creier şi miocard); refacerea rezervelor, foarte lentă, explică timpul lung de răspuns al organismului la acţiunea rezerpinei (care deci nu se datoreşte metabolizării sau eliminării, ambele relativ rapide). Prin urmare, sinteza mediatorilor şi catabolizarea lor nu este afectată, ci numai stocarea pe structurile celulare care le inactivează nu mai are loc. Sediul predominent al acţiunii este substanţa reticulată ascendentă (v.cap. "neuroleptice").

Intervine de asemenea si creşterea nivelului acetilcolinei din creier, ca şi inhibarea activităţii ATP din creier şi suprarenale.

Au fost propusi mai mulţi derivati de sinteză sau semisinteză, care să posede proprietăţile hipotensive, dar să fie lipsiţi de efectele neuroleptice.

Doza letală la om nu este precizată (se citează un caz de deces la o,3 g rezerpină). DL_{50} (oral, şoarece) este 39o mg/kg.

Efectele secundare ale rezerpinei sînt exagerarea acţiunilor principale: antihipertensivă, deprimantă centrală; cele mai obişnuite sînt :

- <u>hipotensiunea</u> avansată poate duce la colaps. Ea are loc prin două mecanisme: central (prin deprimarea sistemelor simpatice de reglare vasomotorie); periferic (prin actiune simpaticolitică);
- <u>tulburări psihice</u> (oboseală, somnolenţă, stări depresive) şi <u>neurologice</u> (convulsii şi manifestări de tip extrapiramidal), uneori reversibile, apar numai la administrarea dozelor mari în psihiatrie. Ele sînt consecinţa proceselor neuroumorale de epuizare a depozitelor (în special din creier) de serotonină şi catecolamine, prin eliberarea acestora;

- tulburări respiratorii: scăderea frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii au loc prin inhibarea centrului respirator, consecința deprimării SNC. Acest efect secundar este remarcat mai ales la subiecții cu insuficientă ventilatorie latentă și la doze mari ;
- tulburări digestive se produc prin două mecanisme :
  - iritativ, dînd naștere la grețuri și vărsături îndată după începerea tratamentului; ele sînt mai intense în cazul amestecului de alcaloizi și moderate pentru produsele purificate (rezerpină) ;
  - vegetativ, prin dezechilibrul produs de scăderea tonusului simpatic central, cu predominența parasimpatică; ca urmare, apar vărsături (stimularea glandulară determină creșterea conținutului stomacal) și diaree (accelerarea peristaltismului intestinal, sub control parasimpatic);
- tulburări oculare și nazale: mioza este consecința creșterii tonusului mușchiului circular al irisului, sub control parasimpatic; este un semn precoce si ultimul care dispare. Nu are loc concomitent lipsa de adaptare la lumină. In schimb,se poate produce hipersecreție lacrimală și nazală, de asemenea prin stimulare parasimpatică a glandelor respective; congestia nazală determină dificultate la respirație ;
- tulburările endocrine sînt consecința:
  - stimulării hipotalamusului și hipofizei posterioare, cu hipersecreția hormonului antidiuretic și retenție hidrică;
  - inhibării secreției hormonilor gonadotropi hipofizari, cu scăderea capacității sexuale;
  - scăderea secreției 17-hidroxicorticosteroizilor,denotă afectarea suprarenalelor ;
  - inhibarea secreției lactate, prin acțiune asupra hipofizei.

Simptomatologie

In intoxicația acută se observă:
- grețuri, vărsături, sialoree, edemul mucoasei nazale, facies congestionat ;

- bradicardie, hipotensiune cu risc de colaps cardiovascular;
- convulsii, sindrom extrapiramidal, coma.

Intoxicația cronică se manifestă prin :
- tulburări de comportament, sindrom extrapiramidal, hipotensiune, hemoragii gastrice (în caz de ulcer).

Tratament

Tratamentul este simptomatic.

Toxicologie analitică

Izolare: din soluții apoase alcaline, cu solvenți organici (de preferință cloroform).

Identificare

1. Reacții de precipitare

a) Cu amoniu tiocianat : cristale în formă de plăcuțe.

2. Reacții de culoare

a) r. Marquis: verde-cenușiu, trece în brun (sens.o,1 µg)

b) r. Fröhde: albastru (sens.o,1 µg) ;

c) r. Mandelin: verde (sens.o,1 µg) ;

d) r. Mecke: verde-oliv (sens. 1 µg);

e) testul Vitali: purpur-portocaliu (sens. 1 µg)

f) reacția cu vanilină : reziduul se tratează cu 4 ml soluție acid citric 2 % și se agită pînă la dizolvare; se adaugă 6 ml H_2SO_4 (preparat din 5 ml H_2SO_4 conc. și 2,5 ml apă) și 2 ml reactiv vanilic (se solvă o,2 g vanilină în lo ml HCl conc.) Se agită; după 15 minute apare o culoare roz.

3. Reacția de fluorescență : solubilizată în H_2SO_4, rezerpina dă fluorescență verde în lumina Wood.

4. Cromatografie (pe hîrtie și în strat subțire): revelare prin :

a) Expunere la lumina u.v. : fluorescență verde-deschis;

b) Pulverizare cu: iodoplatinat, verde de bromcrezol, permanganat de potasiu.

5. Spectrofotometrie în u.v. și i.r.

a) u.v. maxime:
- rezerpina în etanol : 267, 294.

b) i.r. (în KBr) maxime :
- rezerpina bază A: 112o, 122o, B: 133o.

FIZOSTIGMINA (EZERINA)

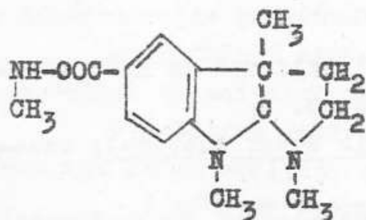
Istoric

Fizostigmina (ezerina) se găsește, împreună cu alți alcaloizi (genezerina, ezeridina, ezeramina,etc.) în semințele de Calabar, (boabe de ordalii), fructul lianei Physostigma venenosum (fam.Papilionacee), originară din Nigeria. Toxicitatea semințelor a fost cunoscută de localnici, care le foloseau frecvent pentru administrarea "justiției divine", pe baza următoarei observații: nevinovatul ingera decoctul rapid, ceea ce producea efect emetic puternic și eliminarea prin vomismente, pe cînd vinovatul, temîndu-se, îl ingera lent, cînd toxicul, avînd timp să se resoarbă, producea efect toxic.

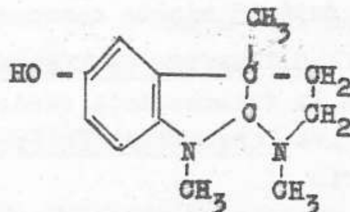
Fizostigmina a fost izolată în 1864 (Jobst si Hesse), iar structura confirmată prin sinteză în 1932-35 (Julian,Pike).

Structură chimică

Fizostigmina conține un nucleu indolic hidrogenat și metilat, condensat cu un nucleu pirolidinic N-metilat, și o grupare metil-carbamică; este deci un compus cu două funcții amine terțiare și în același timp, metil-carbamatul alcoolului fizostigmol (ezerolina). In întrebuințările sale terapeutice, fizostig-

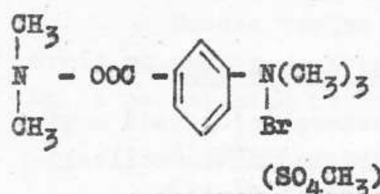


fizostigmina (ezerina)



fizostigmol (ezerolina)

mina a fost parțial înlocuită cu neostigmina (prostigmina): (3-dimetil-carbamat-oxifenil)-trimetil-amoniu bromură sau metil-sulfat (miostin).



neostigmina (prostigmina)

Proprietăţi fizico-chimice

Fizostigmina se prezintă ca lamele sau plăci romboidale, incolore, care trec în roz sau gălbui în contact cu aerul. Se întrebuinţează ca salicilat, sare stabilă.

Soluţiile neostigminei sînt stabile la pH 3-4.

Solubilitatea fizostigminei şi neostigminei în unii solvenţi este prezentată în tab.16.

tab.16.

Solubilitatea fizostigminei si neostigminei în unii solvenţi (după Clarke)

compusul		apă	etanol	eter	cloroform
fizostigmina	bază	1/75	1/1o	1/3o	1/1
	salicilat	1/9o	1/25	1/25o	1/6
neostigmina	metil-sulfat	1/o,5	1/6	-	-
	bromură	1/o,5	1/8	insol.	1/5

Etiologia intoxicaţiilor

Intrebuinţarea în oftalmologie (ca atare sau ca salicilat) poate determina intoxicaţii prin supradozare sau confuzie. Datorită efectului vomitiv puternic, o parte din toxicul ingerat este evacuat rapid.

Pătrunderea, metabolizare, eliminare

Fizostigmina este repede absorbita din tractul gastrointestinal, membrane, mucoase şi sediile de injectare.

In organism este hidrolizată (sub acţiunea colinesterazelor) parţial, în ficat şi rinichi, cu formare de fizostigmol, lipsit de proprietăţi anticolinesterazice.

S-a identificat un metabolit al neostigminei: 3-hidroxi-fenil-trimetilamoniu (bromură sau metilsulfat), eliminat ca

atare sau ca glucuronoconjugat.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Fizostigmina este un anticolinesterazic; posedă acţiunile muscarinice (v.pilocarpina) şi nicotinice ale acetilcolinei, deci se produce concomitent stimularea sistemului nervos parasimpatic şi a ganglionilor simpatici.

Mecanismul de acţiune constă în inhibarea colinesterazei prin fixarea grupei carbamat pe centrul esterazic al enzimei (inhibarea este reversibilă, căci legătura cu enzima este slabă); hidroliza acetilcolinei nemaiavînd loc, aceasta se acumulează la toate nivelele la care se eliberează în mod normal. Fizostigmina nu modifică însă cantitatea de acetilcolină preformată şi aflată în stare inactivă.

Acţiunea muscarinică concomitent cu acţiunea nicotinică explică unele efecte contradictorii la administrare de fizostigmină :

- hipotensiune (prin efect muscarinic) sau hipertensiune (prin efect nicotinic şi stimularea medulosuprarenalei cu secretare de adrenalină) ;
- mioză (dacă inervarea ochiului este normală) sau lipsa miozei (dacă nervii colinergici ai ochiului sînt degeneraţi sau transmisia întreruptă la nivelul ganglionului ciliar, cînd terminaţiile nervoase nu mai eliberează acetilcolină).

Predomină efectele muscarinice în privinţa:

- creşterii peristaltismului gastrointestinal şi contractării muşchilor netezi ai bronhiilor ;
- hipersecreţiei glandelor sudoripare, lacrimale, salivare, bronşice;

Acţiunile muscarinice ale neostigminei sînt mult mai reduse.

Neostigmina şi fizostigmina sînt decurarizante energice; fizostigmina provoacă o potenţare musculară, pe cînd neostigmina inhibă transmisia neuromusculară, căci datorită grupării sale amoniu cuaternar, acţionează ca inhibitor acetilcolinomimetic al transmisiei neuromusculare.

Dozele toxice sînt : 6-1o mg pentru fizostigmină şi 45-6o mg pentru neostigmină (oral) ; DL_{50} oral, şoarece: 7,5 mg/kg la neostigmina bromură şi 14,5 mg/kg la metilsulfat.

Simptomatologie

(ca la pilocarpină).

Tratament

Ca la pilocarpină, în plus, administrare de activatori ai acetilcolinesterazei (pralidoximă, etc).

Toxicologie analitică

Izolare: din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor v.tab.1).

2. Reacţii de culoare

a) Dă reacţii de culoare cu reactivii speciali ai alcaloizilor (v.tab.2).

b) r. Wasicki: culoare verde intens.

3. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire);revelare prin :

a) Expunere în lumina u.v.: fluorescenţă albastru-închis

b) Pulverizare cu: iodoplatinat, ninhidrină, permanganat de potasiu.

4. Spectrofotometria în u.v.si i.r.

Compusul		u.v. (maxime)		i.r. (în KBr)		
		1 N H_2SO_4	o,2 N H_2SO_4	A	B	C
fizostigmină bază			246 3o2	12oo 1243 1495 1724		
neostigmină	metil-sulfat	26o 266				
	bromură			1711	1213	1154

5. Test fiziologic: fizostigmina instilată în ochiul de iepure determină mioză.

YOHIMBINA
(AFRODINA, CORININA, QUEBRACHINA)

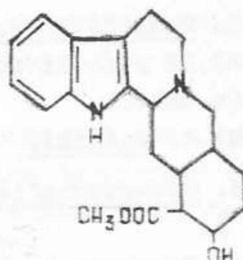
Istoric

Yohimbina este principalul alcaloid din coaja arborelui Corynanthe yohimbé (fam.Rubiacee). In regiunile vestice ale Africei (Congo, Camerun) localnicii obişnuiau să prepare extracte, în scop afrodisiac.

Alcaloidul a fost izolat în 1896 (Speigel), iar sinteza totală realizată în 1958 (van Tamelan).

Structură chimică

Yohimbina provine de la yohimban (un nucleu indolic condensat cu unul izochinolinic); are si o grupare alcool secundar şi o grupare ester metilic.



Proprietăţi fizico-chimice

Este o substanţă albă, cristalină, solubilă în etanol şi cloroform, greu solubilă în apă şi eter. Clorhidratul este solubil în etanol şi greu solubil în apă.

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile sînt accidentale şi provin din utilizarea (excepţională) ca afrodisiac.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Yohimbina face parte dintre simpaticolitice. Are acţiune blocatoare adrenergică specifică, dar de scurtă durată şi neeficace la stimuli puternici. Manifestă efect vasodilatator si hipo-

tensiv (inversează efectul hipertensiv al adrenalinei). Din cauza vasodilatației puternice și a toxicității sale, nu este utilizată în terapeutică drept inhibitor adrenergic.

Alte acțiuni sînt : ușoară relaxare a musculaturii netede; stimulare, apoi inhibare (reduse) a SNC; scăderea diurezei prin eliberare de hormon retrohipofizar (ca răspuns la stimularea hipotalamusului); anestezic local.

Simptomatologie

In doze ridicate provoacă vărsături, tahicardie, dureri anginoase, amețeli, midriază, insomnie. Moartea poate surveni prin paralizie bulbară.

Toxicologie analitică

Izolare: din soluții apoase alcaline, cu solvenți organici (de preferință cloroform).

Identificare

1. Reacții de precipitare

a) Acid picric : precipitat gălbui

b) r.Meyer : precipitat alb

c) r. Dragendorf: cristale în formă de rozetă (v. și tab.1).

2. Reacții de culoare

a) r.Marquis: cenușiu-verde

b) r.Mandelin: albastru, trece în verde, apoi dispare,

c) r.Vitali: galben, trece în violet,

d) r.Wasicki: albastru-violet-închis, prin alcalinizare devine brun (v.și tab.2).

3. Cromatografie (pe hîrtie și în strat subțire): revelare prin :

a) Expunere în lumina u.v. - fluorescență albastru-deschis.

b) Pulverizare cu: iodoplatinat ; verde de bromcrezol.

4. Spectrofotometrie în u.v. și i.r.

a) u.v. maxime :

- yohimbina bază, în o,1 N H_2SO_4 : 22o, 272, 278, 287.

b) i.r. (în KBr).

- yohimbina clorhidrat : A: 17o5, B: 741, C: 116o, 1197, 1436.

ALCALOIZII DIN ERGOTUL DE SECARĂ

Istoric

Ergotul este miceliul uscat al ciupercii parazite Claviceps purpureea, care crește pe toate gramineele, dar în special pe secară.

Intr-o carte sacră persană, din sec.IV î.e.n., se menționează că : "printre lucrurile rele .... sînt ierburile vătămătoare, care fac ca femeia însărcinată să lepede și să moară la naștere", iar în urmă cu două secole, o tabletă persană descria "o pustulă vătămătoare" în spicul cerealelor.

Primele descrieri ale epidemiilor de intoxicație cronică cu făină parazitată cu ergot de secară datează din evul mediu, deși erau cu siguranță cunoscute cu mult înainte. Boala a fost denumită "focul sacru", "focul Sfîntului Anton", "boala ardentă" etc., indicînd senzația de arsuri și dureri cumplite ce o însoțeau.

In 1676 Dodard a atribuit această boală, secarei parazitate; se observase că epidemiile apăreau toamna, în timp de foamete, după o vară secetoasă precedată de o primăvară umedă.

Ultimile epidemii mai întinse au avut loc în 1927 în Urali și 1929 în Irlanda.

In mod empiric, cornul secarei a fost întrebuințat pentru producerea contracțiilor uterine cu mult înainte de a fi fost recunoscut oficial ca ocitocic (18o8). Curînd însă s-au stabilit și contraindicațiile sale, parțial valabile și astăzi.

S-au izolat din ergot 12 alcaloizi (o,1-o,3 %), formînd 6 perechi de compuși izomeri, fiecare pereche fiind constituită dintr-un izomer levogir (activ) și unul dextrogir (inactiv). Izolarea în stare pură, foarte anevoioasă din cauza instabilității compușilor activi, se datorește lui Jacobs, ca și lui Stoll și colab. (1918-195o).

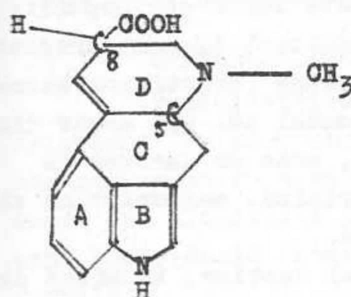
Structură chimică

S-au clasificat alcaloizii din ergot în trei grupe (tab.17).

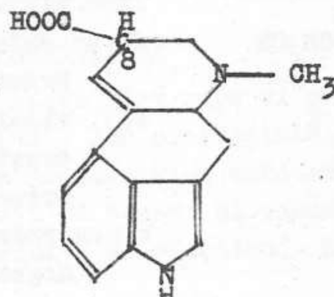
tab.17. Alcaloizii din ergot

grupa	derivați levogiri (activi)		derivați dextrogiri (inactivi)
grupa I	ergotamina		ergotaminina
	ergozina		ergozinina
grupa II	ergocrizina	ergotoxina	ergocrizinina
	ergocriptina	ergotoxina	ergocriptinina
grupa III	ergocornina	ergotoxina	ergocorninina
	ergometrina (ergobazinina sau ergonovina)		ergometrinina

Izomerii levogiri sînt derivații acidului lisergic (sintetizat în 1954), iar cei dextrogiri, ai acidului izolisergic. Ei conțin un nucleu indolic condensat cu un nucleu chinolinic (parțial hidrogenat) și se diferențiază prin poziția sterică a substituenților în C_8. Prezența unui alt atom de carbon (în C_5) dă posibilitatea formării a cîte 2 perechi de izomeri sterici: doi proveniți de la acidul lisergic și doi de la acidul izolisergic.



ac.lisergic

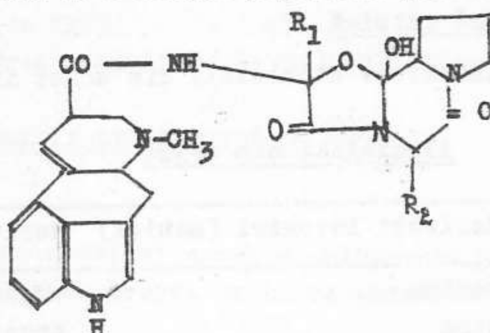


ac.izolisergic

Izomerii levogiri trec în forma dextrogiră în soluție alcalină, iar transformarea inversă are loc sub acțiunea acizilor slabi.

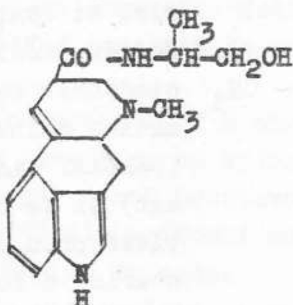
In alcaloizii din ergot, acizii lisergic și izolisergic

sînt legaţi amidic de o catenă peptidică policiclică:



	R_1	R_2
ergotamina	$- CH_3$	$- CH_2-C_6H_5$
ergozina	$- CH_3$	$- CH_2- CH (CH_3)_2$
ergocrizina	$- CH(CH_3)_2$	$- CH_2 - C_6H_5$
ergocriptina	$- CH(CH_3)_2$	$- CH_2- CH (CH_3)_2$
ergocornina	$- CH(CH_3)_2$	$- CH (CH_3)_2$

Ergometrina (ergobazina) are o structură aparte; acidul lisergic este legat polipeptidic de un aminoalcool (2-aminopropanol).



Ergotoxina (ergotinina amorfă), alcaloidul cel mai activ din ergot, este un amestec de ergocrizină, ergocriptină şi ergocornină.

Ergotul conţine, în afară de alcaloizi, şi baze de amoniu cuaternar (colină, acetilcolină), aminoacizi (triptofan, histidină, leucină, etc.), amine biogene (histamină, tiramină, izoamilamină), glucide, lipide, steroli, săruri minerale, etc.

Intrebuinţare terapeutică au : ergotamina, ergobazina, ergotoxina.

Proprietăţi fizico-chimice

Alcaloizii din ergot sînt substanţe albe, cristaline. Cu excepţia ergobazinei (destul de solubilă în apă), sînt insolubili

în apă şi solubili în solvenţi organici. Toţi formează săruri solubile, cristalizate.

Solubilitatea unor alcaloizi din ergot este prezentată în tab.18.

tab.18. Solubilitatea unor alcaloizi din ergot (după Clarke)

produsul		apă	etanol	eter	cloroform
ergotamină	bază	aproape ins.	greu sol.	-	uşor sol.
(Femergin)	tartrat	1/5oo	1/5oo	insol.	aproape insolubil
ergobazina	bază	greu sol.	solubil	-	greu sol.
	maleat	1/36	1/1oo	insol.	insol.
	tartrat	solubil	solubil	greu sol.	greu sol.
ergotoxina	bază	aproape ins.	solubil	greu sol.	foarte sol.
	esilat (etansulfonat)	greu sol.	solubil	-	-

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile acute sînt rare si provin din ingerarea, voluntară (în scop abortiv) sau accidentală, a toxicului sau din administrarea abuzivă a preparatelor medicamentoase pe bază de ergot sau alcaloizii lui. Se cunosc şi cazuri de hipersensibilitate individuală (favorizată de afecţiuni hepatice sau stări febrile).

Ergotismul (intoxicaţia cronică), atît de frecvent în secolele trecute, este astăzi o boală istorică; el nu mai apare decît sub forme fruste, adesea necunoscute, strict localizate şi foarte rare.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Ergotamina este greu absorbită din tractul gastrointestinal; este rapid detoxicată, probabil în ficat, şi cantităţi infime, sînt excretate nemodificate în urină.

Ergobazina este absorbită mai rapid decît ergotamina

din tractul gastrointestinal; ea a fost detectată ca atare în urină chiar la 8 ore de la ingerare.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Substanţele blocatoare adrenergice împiedică organele efectoare să acţioneze la impulsurile nervilor simpatici (substanţe simpaticolitice) sau faţă de catecolamine (substanţe adrenolitice). Efectul general al substanţelor blocatoare adrenergice este invers celui produs prin excitarea fibrelor simpatice.

Se ştie că impulsul nervilor simpatici este transmis prin receptori, care răspund diferit la acţiunea catecolaminelor:
- receptorii alfa, determină constricţia musculară (şi vasculară);
- receptorii beta, determină relaxarea musculară.

Alcaloizii din ergot fac parte din substanţele blocatoare adrenergice care interferă cu acţiunea catecolaminelor la nivelul receptorilor alfa din pereţii vaselor sanguine - deci sînt blocatori alfa-adrenergici.

Alcaloizii din ergot prezintă următoarele acţiuni:
- acţiune ocitocică (măreşte motilitatea uterului), prin stimularea directă a muşchiului neted, cu vasoconstricţia periferică concomitentă. Acţiunea este calitativ aceiaşi pentru toţi alcaloizii din ergot, dar cantitativ, ergobazina este cea mai activă; din restul alcaloizilor, ergotamina are efectul cel mai intens, însă tardiv, faţă de ergobazina cu efect imediat. Stimularea restului musculaturii netede este foarte redusă, deci acţiunea este selectivă pentru muschiul uterin.
- sistemul cardiovascular: toţi alcaloizii din ergot determină vasoconstricţie periferică prin acţiune directă asupra musculaturii vaselor. Ei alterează endoteliul capilar (cu formare de trombi care pot obstrua arterele mai mici). Acţiunea vasoconstrictoare este puternică la ergotamină, ergozină şi ergotoxină şi lipseşte aproape complet la ergobazină. Vasoconstricţia şi alterarea endoteliului vascular sînt cei doi factori responsabili de alterările circulatorii grave, putînd duce la gangrenă.
- sistemul nervos central: are loc o acţiune complexă de stimulare şi inhibare la diverse nivele - inhibă reflexele vasomo-

torii, centrul vasomotor si centrul respirator, stimulează vagul și centrul vomei.

Hidерginul este ergotoxina hidrogenată (la dubla legătură din nucleul chinolinic); stimularea musculaturii directe și vasoconstricția periferică scade și apare hipotensiune și creșterea fluxului sanguin la extremități (în parte,ca rezultat al inhibiției selective a SNC). Acțiunea adrenolitică a ergotoxinei este conservată (și chiar crescută),ceea ce denotă că cele două acțiuni sînt determinate de funcții chimice diferite. Acțiunea vasodilatatoare a Hiderginului are și o componentă centrală (acțiune sedativă centrală).

Alcaloizii din ergot sînt folosiți în obstetrică, tratamentul migrenei și a hipertensiunii.

Doza letală este greu de stabilit - se consideră doze letale : lo-2o g corn de secară proaspăt, cîteva mg i.v. ergotamină sau lo-3o mg oral (fracționat). DL_{50} i.v. șoareci 52 mg/kg (ergotamină) și 144 mg/kg (ergobazină).

Simptomatologie

Intoxicația acută (la ingerare de doze mari, în scop abortiv), se manifestă prin :
- grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree, sete;
- senzație de arsuri, prurit ;
- tahicardie, cîteodată sindrom coronarian ;
- vasoconstricție și creșterea presiunii arteriolare, prin contracția mușchilor netezi arteriolari - rezultînd cianoză și răcirea extremităților, cu ischemie dureroasă (în special la ergotoxină și ergotamină) ;
- metroragie, posibilitate de avort (în special la ergobazină) ;
- amețeli, tulburări senzoriale (auditive, vizuale, tactile), mers ebrios, confuzie mentală, halucinații, delir, coma (rareori convulsii).

Moartea poate surveni prin insuficiență cardiacă.

Intoxicația cronică (ergotism)(prin alimentație cu făină cu 25 % secară cornută), se observă :
- tulburări senzăriale periferice la nivelul tegumentelor, în

extremităţi ;
- tulburări digestive (vărsături, diaree) ;
- tulburări senzitive(senzaţie de arsuri, anestezie);
- tulburări motorii centrale(tremurături, spasme, contracţii);
- tulburări circulatorii.

Boala poate evolua sub două forme, separate sau intricate :

- forma gangrenoasă (consecinţa vasoconstricţiei): după cîteva zile de la debut, după instalarea fenomenelor senzoriale şi digestive incipiente, se produce edem, apoi gangrenă uscată a extremităţilor (degete, urechi, nas) însoţite iniţial de dureri intense, apoi insensibilizarea porţiunilor necrozate (care trebuie amputate);
- forma convulsivă (consecinţa tulburărilor sistemului nervos): fenomenele digestive sînt accentuate şi însoţite de convulsii tonice (accese epileptiforme) cu dureri puternice şi de lungă durată.

Vindecarea este completă dacă se întrerupe administrarea toxicului înaintea apariţiei gangrenei.

Există şi forme benigne, cu astenie, furnicături şi amorţeli a membrelor inferioare.

Examen anatomo-patologic

Se constată congestia şi inflamaţia tractului gastro-intestinal şi rinichiului; poate fi prezentă gangrena degetelor.

Tratament

- spălături gastrice cu apă, lapte, antidot universal; purgativ salin ;
- vasodilatatori ;
- tratamentul şocului şi a convulsiilor ;
- aport de căldură, supraveghere respiratorie.

Toxicologie analitică

Izolare : din soluţii apoase alcaline,cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) Acid trinitrobenzoic : cristale în formă de dendrite;

b) Acid picric : grămezi de cristale în formă de bastonașe.

2. Reacții de culoare

- ergotamina a) H_2SO_4 + CH_2O : brun
  b) molibdat de amoniu : cenușiu-albăstrui
  c) vanadat de amoniu : brun
  d) r.Vitali: portocaliu-brun

- ergobazina a) H_2SO_4 + CH_2O : brun
  b) molibdat de amoniu : verde, trece în roșu, apoi în albastru ;
  c) r.Vitali: portocaliu-purpur

- ergotoxina a) r.Fröhde : violet-albastru, trece în verde
  b) r.Mandelin: violet, trece în verde
  c) r.Marquis: negru, cu contur violet
  d) r.Mecke: galben, trece în galben-verde, apoi în verde intens cu contur roșu;
  e) r.Vitali: brun, cu contur violet
  f) r.Wasicki: violet deschis
  g) H_2SO_4 : galben, trece în verde oliv, apoi în verde intens.

3. Cromatografie (pe hîrtie și în strat subțire); revelare prin :

a) Expunere în lumina u.v. : fluorescență albastră intens (datorită nucleului acidului lisergic).

b) Pulverizare cu : permanganat, p-dimetilaminobenzaldehidă.

4. Spectrofotometria în u.v. (maxime).

		o,1 N H_2SO_4	ac.tartric 1o %	izopropanol
ergotamina	bază	315		
	tartrat		239, 317	
ergobazina	bază	312		
	esilat			32o

5. Ergot (în intoxicația cu produse galenice conținînd ergot): se identifică alcaloizii globali astfel : extractul eteric (din vomă, spălături stomacale, corp delict) se împarte în 4 porțiuni:

- se încălzește cu KOH 1o %; se degaje miros neplăcut de trimetilamină ;
- se tratează cu 5 ml soluție oxalat de sodiu 5 %; apare culoarea roșie ;
- se tratează cu 5 ml H_2SO_4 ; apare culoare portocalie și un inel albastru între cele două lichide ;
- la agitare cu bicarbonat de sodiu, apare culoare roșie-violetă.

6. Examen microscopic : se practică pe conținutul stomacal sau făina suspectă; se pun în evidență resturi formate din celule inegale, mici, rotunjite sau alungite, strîns unite între ele ; fragmentele stratului periferic sînt colorate în brun-violaceu.

ALCALOIZI CU NUCLEU TROPANIC
ATROPINA, HIOSCIAMINA, SCOPOLAMINA

Istoric

In frunzele, fructele şi rădăcinile unor Solanacee: Atropa beladona (mătrăgună), Hyosciamus niger (măselariţă) şi Datura stramonium (laur porcesc), se găsesc alcaloizi cu structură tropanică - atropina, hiosciamina şi scopolamina (hioscina).

Toxicitatea acestor plante a fost de mult cunoscută, ca şi unele efecte parasimpaticolitice - de exemplu midriaza, folosită de femei pentru a creşte strălucirea ochilor; faptul este dovedit de însăşi denumirea dată de Linné : Atropa belladona (Atropus, ursitoarea care taie firul vieţii, belladona, femeie frumoasă). Midriaza a fost descrisă în 1686 (van Swieten).

Atropina a fost izolată din mătrăgună în 1831 (Mein), iar scopolamina, numai în începutul sec.XX. Sinteza atropinei a fost realizată în 19o1 (Willstätter), iar a scopolaminei în 1956 (Foder).

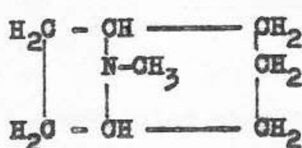
Proporţiile acestor alcaloizi sînt variate, după plantă, porţiunea din plantă, regiune, sezon,etc. ; în A.belladona predomină atropina şi hiosciamina, în Datura, hiosciamina şi atropina, iar în Hyosciamus niger, scopolamina şi hiosciamina.

Structură chimică

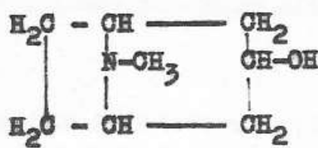
Atropina, hiosciamina şi scopolamina sînt esteri ai acidului tropic cu un aminoalcool.

Atropina este esterul acidului (+) tropic cu aminoalcoolul tropina (tropanol), hiosciamina este esterul acidului (-) tropic al aceluiaşi aminoalcool; cei doi alcaloizi sînt deci izomeri. Tropina este alcoolul derivat de la tropan, sistem biciclic format dintr-un nucleu pirolidinic condensat cu un nucleu piperidinic. Cantitatea atropinei în plantă este redusă, dar concentraţia ei creşte în timpul extracţiei, căci izomerul levogir este parţial izomerizat în derivatul racemic (dl).

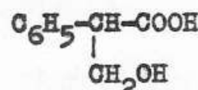
Aminoalcoolul din scopolamină, scopina, are în plus față de tropină o grupă epoxidică.



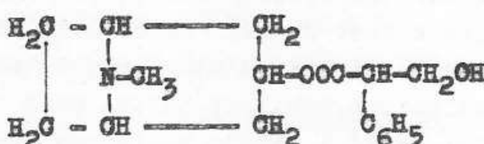
trepan



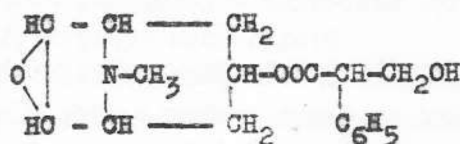
tropina



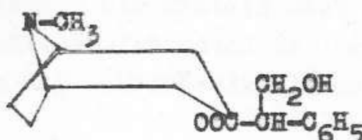
ac.tropic



atropina



scopolamina (l-hioscină)



atropina (formulă spațială)

Proprietăți fizico-chimice

Atropina și hiosciamina sînt substanțe albe, cristaline; scopolamina este un lichid siropos. Sînt utilizate ca săruri, pulberi albe, cristaline, eflorescente. Solubilitatea în unii solvenți este prezentată în tab.19.

tab.19. Solubilitatea alcaloizilor din solanacee în unii solvenți (după Clarke)

produsul		apă	etanol	eter	cloroform
atropina	bază	1/4oo	1/3	1/6o	1/1
atropină	sulfat	1/1	1/4	insol.	insol.
scopolamină	bază	1/1o	ușor sol.	ușor sol.	ușor sol.
	bromhidr.	1/4	1/3o	aproape ins.	insol.
	clorhidr.	sol.	sol.	-	-
hiosciamină	bază	1/28o	1/48	f.sol.	f.sol.
	bromhidr.	f.sol.	1/3	greu sol.	1/2
	sulfat	1/o.5	1/5	greu sol.	greu sol.

Etiologia intoxicațiilor

Intoxicația acută este de origină :
- accidentală (la copii), cu fructe de belladonă, confundate cu afine sau cireșe ;
- medicamentoasă : confuzie de medicament sau supradozare; intoleranță individuală ;
- voluntară : sinucidere și tentativă de crimă; în evul mediu se foloseau extractele acestor plante atît de gradat, încît intoxicația produsă era prelungită și greu de diagnosticat ;
- profesională : la muncitorii care pulverizează preparate de solanee ;
- alimentară : uneori se produc intoxicații familiale sau colective prin consumarea cărnii animalelor pentru care aceste plante nu sînt toxice (iepuri, capre,etc.).

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Alcaloizii tropanici sînt absorbiți rapid din tubul intestinal (nu însă din stomac), ca și de la nivelul mucoaselor oculare, nazale, etc. Din circulație trec repede în organe; metabolizarea are loc în ficat.

Singura posibilitate de degradare cunoscută este hidroliza în tropină și acid tropic. La om hidroliza are loc lent sub influența unor hidrolaze nespecifice. Nu s-a identificat însă acid tropic în urină. Un procent de 1o-2o din doza absorbită este regăsit ca atare în urină. Nu se cunoaște modul de biotransformare a scopolaminei.

Toleranța la atropină a unor animale se explică prin existența în sînge a enzimei specifice, tropanol-esteraza,care face rapid inofensive doze toxice de alcaloid; proprietatea de a conține enzima ar fi legată de prezența aceleiași gene care determină culoarea cenușie a părului acestor animale (iepure, capre).

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Sistem nervos periferic : atropina este parasimpaticolitică, paralizantă a terminațiilor parasimpatice; suprimă acțiu-

nea muscarinică a acetilcolinei, fiind spasmolitică (antispasmodică) neurotropă, spre deosebire de papaverină, spasmolitic musculotrop.

Aceleaşi efecte parasimpaticolitice prezintă şi hiosciamina (mai intense) şi scopolamina (mai slabe).

Mecanismul de acţiune parasimpaticolitică a alcaloizilor tropanici constă în deplasarea acetilcolinei de pe receptorii periferici ai sistemului parasimpatic (agenţi blocatori colinergici). Nu inhibă sinteza acetilcolinei, nu inhibă colinesteraza (deşi se pot fixa pe enzimă), întrucît au afinitate mai mare pentru receptorii parasimpatici.

Pe acţiunea parasimpaticolitică se bazează întrebuinţările terapeutice ca antispastic în tratamentul colicilor (intestinale, biliare, ureterale) şi a spasmului bronşic, prin suprimarea controlului parasimpatic asupra acestor organe, reducînd durerile care însoţesc spasmul.

Unele efecte secundare adverse (manifestări oculare, digestive, vezicale) sînt exagerarea acţiunilor farmacodinamice periferice.

Ochi. Efectele produse la acest nivel sînt :

- midriaza : prin suprimarea controlului parasimpatic asupra muşchiului circular al irisului are loc paralizia acestuia; ca urmare, creşte tonusul muşchiului radiar controlat de simpatic. Midriaza este un semn precoce şi caracteristic acestor alcaloizi ("alcaloizi midriatici"). Efectul este folosit în oftalmologie, dar poate deveni supărător prin intensitatea şi durata sa.
- fotofobia şi cefaleea sînt rezultatul imposibilităţii adaptării la lumină a pupilei, din cauza midriazei intense.
- paralizia acomodării (cicloplegia) are loc prin suprimarea controlului parasimpatic asupra muşchiului ciliar, care determină curbura cristalinului; se produce aplatizarea acestuia, cu fixarea pentru vederea la distanţă.
- creşterea presiunii intraoculare este marcată atunci cînd ea este deja deasupra normalului; astfel, la bolnavii cu hipertensiune intraoculară, administrarea de atropină, local sau general,

este contraindicată, putînd declanşa un puseu de glaucom acut sau redeşteptarea unui glaucom cronic. Mecanismul creşterii presiunii intraoculare este dublu : midriaza împiedică drenarea umorii apoase; hiperpermeabilizarea, prin dilatarea vaselor din iris, creşte cantitatea de umoare apoasă. Scopolamina influenţează mai putin presiunea intraoculară.
- conjunctivita este consecinţa iritării conjunctivei prin instilatii frecvente cu atropină.

Tract gastro-intestinal. Se observă :
- uscăciunea mucoasei bucofaringiene, disfagie, sete,- consecinta inhibării secretiei salivare ;
- întîrzierea tranzitului intestinal se datoreşte atît suprimării controlului parasimpatic asupra musculaturii netede intestinale (tonus, peristaltism), cît şi micşorării distensiei colonului (conţinutul intestinal este redus prin diminuarea secreţiilor digestive).

Vezica urinară : paralizia muşchilor vezicali şi spasmul sfincterului ureterului determină micţiuni reduse şi dureroase; în cazul adenomului de prostată, staza se poate complica cu infectie urinară.

Hipertermie : în doze mari şi toxice se observă creşterea marcată a temperaturii, urmarea scăderii termolizei, prin inhibarea secretiei sudorale.

Căile respiratorii; la acest nivel se observă :
- inhibarea secreţiei nazale, bronşice,etc. fapt pentru care este folosit în preanestezie ;
- relaxarea broncho- si bronhiolospasmului, în caz de spasm (este utilizat ca antispastic bronşic).

Sistem cardiovascular; este influentat :
- ritmul cardiac: bradicardie sau tahicardie (în special la scopolamină); efectele contradictorii sînt explicate prin insumarea unor acţiuni diferite(stimulare centrală, inhibiţie vagală, alungirea perioadei refractare a miocardului);

- tensiunea arterială : în doze terapeutice este nemodificată, în doze toxice, hipotensiune, prin acțiune asupra centrilor vasomotori și a miocardului ;
- vasodilatație periferică, intensă, la doze toxice ("congestie atropinică").

Muschi scheletici. In doze terapeutice nu influențează spasmul mușchilor scheletici (nu poate bloca acțiunea nicotinică a acetilcolinei decît în doze toxice).

Sistem nervos central. La doze mai mari, atropina și hiosciamina stimulează unele zone (măduva, bulbul), cu accelerarea respirației, prin stimularea centrului respirator și bradicardie, prin cresterea tonusului centrului vagal; centrii superiori sînt de asemenea stimulați, rezultînd agitație și halucinații. Alte zone sînt inhibate, de ex. mecanismele motorii extrapiramidale centrale. Acestor acțiuni centrale sînt datorite unele întrebuințări terapeutice: în parkinsonism (reduce tremorul și rigiditatea musculară) și în răul de mișcare.

După stimulare urmează depresiunea; în cantități toxice se produce paralizia bulbară.

Spre deosebire de atropină și hiosciamină, scopolamina nu este excitant central, ci deprimant (cortical, subcortical și mezencefali), în doze terapeutice produce somn, euforie și amnezie. Ea potențează acțiunea morfinei, anestezicelor, hipnoticelor și este utilă în asociere, căci fiind excitantă a centrilor respiratori, se opune deprimării induse de acestea. Nu este folosită ca hipnotic, din cauza marginii de siguranță înguste între doza terapeutică și doza toxică. Este utilizată ca sedativ în boala Parkinson (este mai activă decît atropina) si în răul de mișcare.

Doza toxică a alcaloizilor tropanici din solanacee variază mult cu specia animală (respectiv cu prezența și cantitatea enzimei hidrolizante, specifice, care detoxifică alcaloidul); există de asemenea o mare variație individuală.

Dozele letale sînt :

sulfat de atropină, per os	0,010-0,100 g
sulfat de atropină s.c.	0,005-0,010 g

fructe de belladonă	1o-15 fructe (la adult)
scopolamină, per os	o,olo-o,oo5 g

Diferența între doza terapeutică și doza toxică este prezentată în tab.2o.

tab.2o. Diferența între doza terapeutică și doza toxică la alcaloizii din solanacee (după Fréjaville)

produsul	doza terapeutică g	doza toxică g
atropina	o,ooo25-o,ool	o,oo5
hiosciamina	o,ooo3 -o,oool	o,oo4
scopolamina	o,ooo3 -o,oool	o,oo4

Simptomatologie

Atropină (mătrăgună); manifestările sînt :

- secretorii: uscăciunea mucoasei bucofaringiene, dificultate de deglutiție și vorbire, congestia mucoaselor, congestia feței, gîtului si mîinilor, sete puternică ;
- vasculare: tahicardie (peste 12o), ușoară hipertensiune ;
- oculare: midriază bilaterală, paralizia acomodării , creșterea presiunii intraoculare, fotofobie :
- psihice: cefalee, stare ebrioasă, agitație puternică psihomotorie, confuzie, halucinații vizuale, delir, convulsii, hipertermie; urmează depresiunea SNC cu comă și risc de apnee sau colaps cardiovascular.

Hiosciamina (laur): față de intoxicația cu atropină, tulburările oculare sînt aceleași, tulburările vasculare sînt mai discrete, iar tulburările secretorii absente sau inversate (hipersecreție); în schimb, tulburările psihice diferă, după porțiunea din plantă ingerată (în funcție de predominenta alcaloizilor lor); se recunoaște :

- fărma delirantă (grăunțe de Datura): agitație, agresivitate, halucinatii, delir, convulsii, hipertermie ;
- forma comatoasă (foi de Datura): somnolență, confuzie, ușor delir, apoi coma.

Scopolamina (măselariţă) : predomină depresiunea SNC, manifestată prin oboseală, somnolenţă, stupoare, pierderea cunoştinţei; la doze mari, asfixie şi edem pulmonar acut.

Mortalitatea în intoxicaţiile acute cu aceşti alcaloizi este de 1 %.

Examen anatomo-patologic

Se observă peteşii hemoragice pe mucoase.

Tratament

- spălătură gastrică (sau administrare orală) de suspensie de cărbune activat, lapte, antidot universal (acidul tanic precipită alcaloizii) urmată de vărsături ; purgativ salin. Se poate administra vomitiv (apomorfină, 10 mg s.c.) ;
- hidratare orală sau perfuzii cu soluţie glucozată şi ser fiziologic, umezirea mucoaselor (cavităţii nazale, sac conjunctival)cu ulei de parafină ;
- împachetări reci ;
- suprimarea convulsiilor (anestezie cu eter) şi a hiperexcitabilităţii (bromuri) ;
- tratamentul insuficienţei respiratorii şi circulatorii ;
- pilocarpina (antidotul fiziologic) este indicat numai în cazurile uşoare şi în cantitate de 5-10 mg s.c.; dacă s-a obţinut umezirea mucoaselor, se repetă doza după 1/2-1 oră ;
- instilare oculară de nitrat de pilocarpină, 0,5 % ;
- cateterism vezical (retenţie de urină).

Sînt contraindicate :

- deprimante ale SNC şi în special ale centrului respirator: morfină, barbiturice cu durata scurtă i.v.;
- pilocarpină în cazuri grave şi în cantităţi mai mari decît cele menţionate ;
- salicilaţi.

Contraindicaţia se bazează pe faptul că deprimarea provocată de ele potenţează deprimarea finală din intoxicaţie; în plus, antagonismul pilocarpină-atropină se referă la efectele periferice şi nu la acelea centrale, care determină gravitatea intoxicaţiei.

Toxicologie analitică

Izolare : din soluţii apoase alcaline cu solvenţi organici, cu următoarele precauţii :
- alcalinizarea se face cu amoniac (atropina este descompusă de hidroxizi alcalini) ;
- se evită formarea de emulsii, care împiedică contactul prelungit cu soluţia alcalină ;
- se preferă cloroformul, în care este mai solubilă decît în eter.

Identificare

1. Reacţii de precipitare :

a) Dă precipitate cu reactivii generali al alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacţii de culoare :

a) Nu dă reacţii de culoare cu acizii concentraţi, ci numai cu amestec de acizi cu unele săruri oxidante (v.tab.2).

b) Reacţia Vitali : încălzire cu acid azotic fumans la sicitate; rezidiul galben format, tratat cu KOH alcoolic, dă o culoare violetă fugace.

c) Reacţia Vitali-Morin: rezidiul rămas de la nitrare (ca mai sus), solvit în acetonă, dă o culoare violetă, colorimetrabilă; reacţia este dată şi de hiosciamină şi scopolamină, ca şi de stricnină şi veratrină.

d) Reacţia Wasicki : rezidiul tratat cu p-aminobenzaldehidă (soluţie sulfurică), dă la cald o culoare violetă. Reacţia este dată şi de hiosciamină şi scopolamină.

e) Reacţia Guerbet (Bratton-Marshall) : rezidiul se nitrează pe B.M. cu HNO_3 fumans pînă la sicitate, apoi se reduce cu cîteva picături de clorură stanoasă 10 % sau hidrosulfit proaspăt preparate, încălzind cîteva minute. După răcire se diazotează, se distruge excesul de nitrit cu sulfamat şi se cuplează cu beta-naftol (în mediu alcalin) sau NED: apare o culoare portocalie sau roşie, fotometrabilă.

3. Cromatografie (pe hîrtie sau în strat subţire); revelare prin :

a) Expunere la lumină u.v. : absorbţie puternică (pată întunecată).

b) Pulverizare cu : iodoplatinat; verde de brom-crezol.

4. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

	u. v. (maxime)			i.r.(în KBr) (maxime)		
	etanol	apă	0,1 N H_2SO_4	A	B	C
atropina	-	-	252,258,264	172o	1o35	1153
scopolamina (bază)	-	-	251,263,257	1725	1o41,1165	1o6o
scopolamina HCl	-	247, 258, 265	-	-	-	-
Hiosciamina	247, 255, 264	-	-	1712	1154	1o32

5. Test fiziologic : atropina şi congenerii săi instilaţi în ochi de pisică sau iepure determină midriază.

COCAINA

Istoric

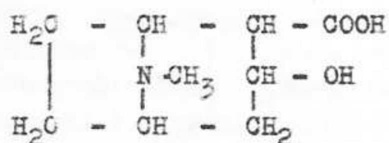
Dintre alcaloizii (o,5-2 %) conţinuţi în frunzele arbustului Erytroxylon Coca (familia Linacee), originar din munţii Anzi, cel mai important este cocaina (2o-8o %). Din timpuri străvechi localnicii au folosit frunzele (mestecate cu mici cantităţi de cenuşe) pentru a reduce senzaţia de foame şi oboseală şi a crea o stare de bună dispoziţie.

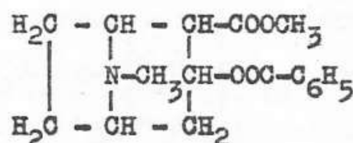
Incepînd din sec. XIX, cultura arbustului s-a extins în Java şi Ceylon, de unde provine astăzi majoritatea producţiei de Coca. In 1857 au fost aduse în Europa primele frunze de coca, din care s-a reuşit extragerea principiului activ, cocaina (Niemann, 186o), primul anestezic local utilizat (Köller, 1884).

In 1898 s-a stabilit structura cocainei prin reacţii de degradare, confirmată apoi prin sinteză.

Structură chimică

Cocaina este esterul dublu cu alcool metilic și acid benzoic al amino-hidroxiacidului ecgonina, este deci metil-benzoil-ecgonină.





ecgonina cocaina

Deși ecgonina este strîns înrudită cu tropina, totuși acțiunea principală a alcaloizilor midriazici (parasimpaticolitică) este redusă la cocaină și invers, acțiunea anestezică locală este aproape nulă la alcaloizii midriatici, demosntrînd că acțiunea farmacodinamică predominantă nu se datorește bazei organice azotate.

Proprietăți fizico-chimice

Cocaina bază este o substanță cristalină, albă, greu solubilă în apă, solubilă în etanol, eter și cloroform. Clorhidratul se prezintă sub forme de cristale albe, cu gust amar, cu efect anestezic asupra limbii, foarte solubil în apă si etanol, solubil în cloroform, insolubil în eter.

Cocaina naturală este levogiră. Un izomer dextrogir, pseudococaina (Delcaina, Psicaina) este activ, dar nu duce la toxicomanie.

Etiologia intoxicațiilor

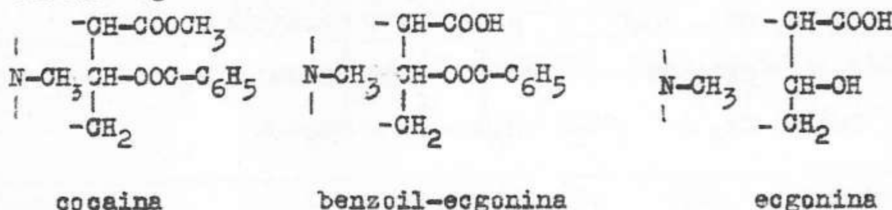
Intoxicațiile acute au loc fie la persoanele care fac abuz de cocaină, prin supradozare sau tentativă de sinucidere, fie accidental, la administrare ca anestezic sau prin confuzie de substanță.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Cocaina se absoarbe din toate sediile de aplicare, cu o viteză limitată de vasoconstricția locală.

Este intens degradată prin hidroliză; cantități neînsemnate sînt excretate în urină ca atare.

Hidroliza are loc în doi timpi : întîi demetilare, cu formare de benzoil-ecgonină, apoi eliberarea acidului benzoic; totuși ecgonina nu a fost identificată în urină.



cocaina benzoil-ecgonina ecgonina

Hidroliza se petrece în ficat și sînge (sub influența unei enzime diferite de tropin-esteraza) și în tubul digestiv (în cazul administrării per os). Prin biotransformare se realizează detoxicarea; deși operația este rapidă, totuși anestezicele de sinteză sînt și mai rapid degradate, încît cocaina este mai toxică decît succedaneele sale.

Eliminarea se face pe cale renală.

<u>Proprietăți toxicologice.Mecanism de acțiune</u>

Cocaina acționează ca :

- <u>anestezic local puternic</u>, atît la suprafață cît și în profunzime, datorită capacității sale de blocare a conducerii prin nerv,atunci cînd este pusă în contact cu acesta. Fibrele senzitive sînt atinse înaintea celor motorii (v.si cap. "anestezice locale de sinteză"). Una din aplicatiile cocainei este în oftalmologie. Pe lîngă efectul principal, anestezic, au loc efecte secundare (la doze terapeutice), care îi scad valoarea, și anume: midriază (prin acțiune simpaticomimetică) cu cicloplegie (pierderea puterii de acomodare) mai slabă totuși decît la atropină ; lezarea corneei, prin acțiune directă (ulcerații, uscare cu posibilitate de contaminare cu substanțe străine) ;
- <u>asupra sistemului nervos central</u> ; cocaina excită, apoi deprimă; ca și cafeina, afectează întîi centrii encefalici superiori (psihici și senzoriali), dînd naștere la stare de euforie, logoree,

viciciune psihică şi fizică, reducerea senzaţiei de oboseală, hipertermie. Hipertermia se datoreşte următoarelor cauze : activitate musculară crescută prin stimulare centrală; vasoconstricţie, prin stimulare vasomotorie centrală; eliminarea de căldură scade; acţiune directă a cocainei asupra centrilor termoregulatori (organismul îşi adaptează temperatura la un nivel superior). La doze mai ridicate de cocaină este atins bulbul, cu polipnee, vasoconstricţie. La doze toxice, apar convulsii, apoi paralizia centrilor nervoşi (centrii superiori sînt primii inhibaţi).

- <u>asupra sistemului nervos simpatic</u> : cocaina se comportă ca un simpaticomimetic indirect, căci împiedică reîntoarcerea la neuron a unei părţi din noradrenalina normal eliberată şi reintegrată. Efectele sînt : vasoconstricţie (spre deosebire de majoritatea anestezicelor locale de sinteză), hipertensiune, midriază, inhibiţie intestinală.

Obişnuinţa se dobîndeşte rapid, ajungîndu-se de la cîteva ctg pînă la cîteva grame pe zi. Dependenţa psihică este pronunţată, dar dependenţa fizică este puţin marcată, încît sindromul de abstinenţă este neînsemnat.

Doza letală prin aplicare pe mucoase este 30 mg; ingerată, cocaina este mult mai puţin toxică decît pe orice altă cale de administrare. Doza toxică depinde de concentraţia soluţiei (peste 1 % soluţiile sînt toxice) şi de reactivitatea individuală. DL_{50} (i.v.) la iepure şi şobolan este de 17 mg/kg. La om, doze peste 0,3 g determină accidente toxice severe.

<u>Simptomatologie</u>

Se observă următoarele forme de intoxicatie :

<u>Şocul cocainic</u> (la persoane hipersensibile, la doze foarte mici): anxietate, agitaţie, paloare, dispnee, transpiraţii reci, tahicardie, puls imperceptibil, prăbuşirea tensiunii arteriale, urmată de obicei de comă profundă şi exitus.

<u>Intoxicaţia acută</u>, prezintă următoarele aspecte :
- forma uşoară : hiperexcitaţie fizică şi psihică, euforie ;
- forma gravă : congestia feţei, transpiraţii, midriază, tulbu-

rări digestive, hipertermie, hipertensiune, tremor al mîinilor, convulsii epileptiforme, hipertonie musculară, halucinații, delir, respirație neregulată, uneori pierderea cunoștinței și moarte prin paralizie respiratorie sau colaps circulator; în caz de vindecare, rămîn sechele (temporare) : cefalee, anxietate, insomnie.

Intoxicația cronică (cocainomania): se recunosc următoarele faze :

- faza inițială : se manifestă prin "beția cocainică", cu hiperexcitabilitate psihomotorie, euforie, iritabilitate, tulburări digestive, tulburări senzoriale, palpitatii, pierdere ponderală, modificarea comportamentului; în cazul prizării, este caracteristică perforarea septului nazal (descrisă în 19o8), datorită vasoconstrictiei prelungite și actiunii iritante locale ;
- faza de halucinatii : halucinații tactile (senzații parestezice, apoi furnicături, senzație de insecte sub/ sau pe tegumente); vizuale (uneori colorate); auditive (zgomote, strigăte); olfactive (miros de ars); delir cu tendință de evadare, scăderea memoriei, voinței și afectivității, atitudine agresivă, cînd se pot comite acte anti-sociale ;
- faza de cașexie : decăderea fizică, morală și intelectuală este deplină în 5-1o ani.

Examen anatomo-patologic

Se observă stază și hiperemie în organele interne.

Tratament

Șocul cocainic:

- adrenalină 1 mg i.v.; la nevoie se continuă cu perfuzie de noradrenalină (4 mg la 25o ml plasmă sau ser glucozat), apoi hidrocortizon 15o mg i.m. ;
- îndepărtarea de pe mucoase prin spălare cu apă sau ser fiziologic; limitarea absorbției de la locul injectării prin aplicare de ghiață ;
- oxigenoterapie, stimularea respirației, intubație traheală, evacuarea salivei (reflexul de deglutiție este abolit).

Intoxicația acută

- spălătură gastrică (în caz de ingerare) cu soluție permanganat

1 %o; purgativ salin :
- contra convulsiilor : barbiturice cu acţiune scurtă i.v. (morfina este contraindicată) ;
- combaterea colapsului şi stimularea respiraţiei.

Toxicologie analitică

Izolare : se extrage din soluţiile apoase alcaline cu solvenţi organici, cu următoarele precauţii :
- operaţia de izolare trebuie condusă rapid, pentru a evita hidroliza atît în organe, cît şi în lichidul de extragere ;
- se alcalinizează cu amoniac ;
- se evită mediile prea acide sau prea alcaline ;
- evaporările se fac cu ajutorul unui curent de aer şi nu pe B.M., cocaina fiind degradabilă la cald.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

b) Cu permanganatul de potasiu dă un precipitat violet.

2. Reacţii de culoare

a) Nu dă reacţii de culoare cu acizii concentraţi şi cu unele amestecuri de acizi cu săruri oxidante (v.tab.2).

b) Reacţia Pesez: rezidiul se nitrează cu un amestec sulfonitric pe B.M.; la adăugare de apă se colorează în galben, după care se tratează cu 10 ml acetonă şi se agită cu NaOH 50 %. Faza apoasă rămîne galbenă, iar la zona de contact apă-acetonă apare un inel albastru-violaceu, care trece apoi în faza acetonică, iar după 3-5 minute virează în violet şi în final în roşu-închis.

c) Reacţia Ferreira de Silva : rezidiul se nitrează cu HNO_3 pînă la sicitate, la tratarea rezidiului format, cald, cu cîteva picături de KOH 10 % soluţie alcoolică, apare miros de benzoat de etil sau culoare roşie-purpurie, (dacă cocaina este în cantitate insuficientă).

d) Reacţia Guerbet, are loc în aceleaşi condiţii ca la

atropină.

3. Cromatografia se execută ca la atropină.

4. Spectrofotometria în u.v. și i.r.

a) u.v. maxime :

- cocaina bază în etanol : 23o, 274, 281; în o,1 N H_2SO_4 : 233, 275 ;
- cocaina clorhidrat în apă: 233, 274 :

b) i.r. maxime (inclusă în KBr) :

- cocaina bază, A: 1275, B: 17oo, C: 11o6,1728.

5. Diferențierea cocainei de atropină prin reacția Pesez:

	colorația fazei :		
	acetonice	după alcalinizare	apoase
atropina	galben	albastru	incolor
cocaina	incolor	roșu-violet	galben

6. **Test fiziologic**

- **aplicată pe vîrful limbii determină anestezie ;**
- **instilată în ochi de iepure provoacă midriază.**

Dozare

Reacția Guerbet se pretează la dozare.

ALCALOIZI CU NUCLEU PIRIDINIC

NICOTINA

Istoric

Tutunul, plantă din familia Solanaceelor, a fost de mult cunoscut și folosit de locuitorii Americii. La începutul sec.XVI a pătruns în Spania și Portugalia; aducerea plantei în Franța este legată de numele lui Jean Nicot, ambasadorul Franței la Lisabona (1558). In scurt timp s-a răspîndit, prin intermediul corăbierilor, pe tot globul.

Din cele 6o de specii de Nicotiana (denumită astfel de Linné după Nicot) se cultivă în prezent mai ales N.Tabacum și N. rustica.

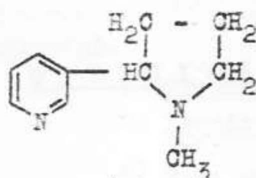
In frunzele de tutun există 12 alcaloizi, combinați cu acizii nicotinic, malic și citric, cel mai important fiind nicotina (o,5-12 %, în medie 2-5 % și 97 % din totalul alcaloizilor din N.tabacum); ea se găseste în cantități mici în multe alte plante.

Nicotina a fost izolată din tutun în 1828 (Posselt și Reiman), formula de constituție elucidată în 1893 (Pinner), iar sinteza realizată în 19o4(Pictet și Rotsky).

Toxicitatea sucului de tutun a fost cunoscută de indienii din America, (îl foloseau ca otravă pentru săgeți). Incă din sec. XVII, pulberile și sucul concentrat erau utilizate drept insecticid. In prezent se condiționează ca : soluții concentrate cu 95 % alcaloid tehnic, soluții apoase de 4o % sulfat de nicotină (cu adaus de substanțe alcaline pentru eliberarea bazei), pulberi de prăfuit 3-5 %, hîrtii impregnate pentru fumigare. Nicotina este insecticid de contact, dar acționează și prin ingestie și respirație.

Structură chimică

Nicotina este beta-piridil-alfa-N-metilpirolidină. Alcaloizii din tutun, înruditi chimic, sînt prezentați în tab.21. Derivații biciclici sînt compuși beta-piridinici. Cotinina apare în

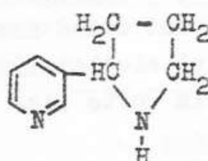


unele soiuri prin oxidare, în timpul creșterii și a maturizării plantei.

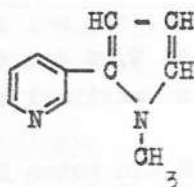
tab.21

Acaloizii din tutun

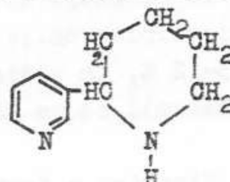
alcaloizi cu un singur inel	alcaloizi cu un inel piridinic legat de unul pirolidinic	alcaloizi cu un inel piridinic legat de unui piperidinic sau piridinic
pirolidină	l-nicotină	anabazină
N-metil-pirolidină	nicotinină	N-metilanabazină
piperidină	l-nornicotină	anatabină
	d-nornicotină	N-metilanatabină,-
	cotinina	3,2-dipiridil



nor-nicotină



nicotinină



anabazină (izomer cu nicotină)

Proprietăți fizico-chimice

Nicotina este un lichid uleios, incolor, care se brunifică la aer prin oxidare, cu miros slab de tutun și gust arzător. Este o bază puternică (avînd două grupări aminice), solubilă în apă și în majoritatea solvenților organici (în special alcool și eter), antrenabilă cu vapori de apă. Avînd carboni asimetrici, există izomeri optici; formele d-și l ale nicotinei au aceiași activitate.

Etiologia intoxicațiilor

Originea intoxicațiilor acute este diferită :

- accidentală : prin confuzie, în special în regiunile agricole unde se folosesc specialități de nicotină, lichide, uleioase,

pulverulente, adesea amestecate cu substanţe adezive sau tensio-active, care măresc riscul de intoxicaţie; prin abuz (se citează cazul unui tînăr care a pariat că fumează 25 de pipe consecutive şi a decedat) ;

- profesională : la muncitorii care manipulează nicotină (la tratarea tutunului, la extracţia nicotinei comerciale, la folosirea agricolă);
- terapeutică : în trecut erau frecvente, datorită întrebuinţării tutunului şi nicotinei ca vermifug, fricţiuni, etc.
- criminale : sinuciderile sînt rare : cea mai celebră crimă a fost afacerea Bocarmé, din Belgia, 185o, cu ocazia căreia Stas a imaginat metoda de extracţie folosită şi astăzi.

Intoxicaţia cronică are loc prin abuz de fumat.

<u>Pătrundere, metabolizare, eliminare</u>

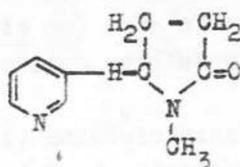
Datorită volatilităţii, hidro-şi liposolubilităţii sale, nicotina pătrunde în organism pe toate căile :

- respiratorie şi cutanată, ducînd la intoxicaţii profesionale (industriale şi agricole); se cunosc şi cazuri mortale prin proiectare accidentală a soluţiilor concentrate în ochi ; .
- digestivă, dînd intoxicaţii acute de diferite origini.

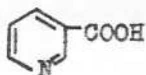
După pătrunderea în circulaţie, este distribuită în toate ţesuturile, chiar şi în laptele matern.

Nicotina se metabolizează în proporţie de 8o-9o % în ficat, rinichi, plămîn, rezultînd, prin oxidarea în poziţia 5 a nucleului pirolidinic, cotinina (toxică); sau inelul pirolidinic se clivează, cu formare de acid nicotinic şi trigonelină (acid N-metilnicotinic).

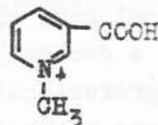
Eliminarea are loc renal şi de asemenea prin plămîn, salivă şi transpiraţie, nu însă pe cale biliară. Se excretă nicotină ca atare (1o %), restul fiind sub formă de metaboliţi : cotinina, ca atare, hidrolizată sau demetilată, acid nicotinic, trigonelină, gama-(3-piridil)-beta(oxo-N-metil-butiramidă), etc.



cotirina (beta-piridil-alfa-N-metilpirolidona)



acid nicotinic



trigonelina (acid N-metil-nicotinic)

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Nicotina este un toxic puternic şi cu acţiune rapidă. Efectele complexe exercitate în organism sînt explicate prin existenta unei faze de excitare, urmată de inhibare, manifestate la nivelul diferitelor sisteme, dar electiv asupra sistemului nervos.

- sistemul nervos. In doze slabe, SNC este excitat, producîndu-se euforie. In doze puternice, nicotina acţionează bifazic asupra ganglionilor terminali si parasimpatici : iniţial excită (trecător) fibrele simpatice, apoi fibrele parasimpatice; ulterior, le paralizează persistent (acţiune ganglioplegică), prin acţiune directă asupra celulelor ganglionare. Inhibitia la nivelul SNC se manifestă în special asupra aparatului respirator, totuşi moartea poate surveni înaintea inhibiţiei centrului respirator, prin curarizarea muşchilor toracici.

- sistemul cardiovascular : nicotina influenţează ritmul cardiac şi presiunea sanguină. Iniţial (sau la doze mici) se observă bradicardie, prin stimularea vagului, ulterior (sau la doze mari) apare tahicardie, prin stimularea ganglionilor cardiaci simpatici. Hipertensiunea este datorită vasoconstricţiei periferice (determinată de stimularea centrală vasomotorie şi stimularea ganglionilor simpatici) şi descărcării adrenalinei din medulosuprarenală. In stadiul de paralizie se observă hipotensiune.

- muşchi striaţi : la doze slabe, cronaxia muşchilor scade, pe cînd a nervilor rămîne nemodificată, rezultînd convulsii. La doze puternice, cronaxia muşchilor creşte, cu apariţia paraliziei

(efect curarizant). Spre deosebire de curara, la nicotină acţiunea asupra ganglionilor este mai mare decît asupra muşchilor.
- tub digestiv : iniţial muşchii intestinali şi secreţiile sînt stimulate (contracţii, hipersecreţie), apoi inhibate (scăderea tonusului, hiposecreţie).

Nicotina este acetilcolinomimetică. Ea nu inhibă formarea acetilcolinei, nici eliberarea ei la nivelul ganglionilor sub actiunea impulsurilor nervoase, ci stimulează prin depolarizarea celulei ganglionare, apoi blochează transmisia ganglionară prin competiţie faţă de acetilcolină.

Doza toxică (per os) este:40-60 mg nicotină (doza terapeutică este 1-2 mg/24 ore, administrat fracţionat în soluţie alcoolică), sau cîteva grame de tutun (echivalentul a 4-5 ţigări sau o ţigară de foi). Concentraţia maximă tolerabilă în atmosferă este o,5 mg/mc. DL_{50} (oral) este de 5o-6o mg/kg la şobolan, 1 mg/kg la cîine, 1o mg/kg la alte vertebrate; albinele sînt indiferente la toxic.

Simptomatologie

Intoxicaţia supraacută : moartea se produce aproape instantaneu, într-o criză convulsivă puternică.

Intoxicaţia acută : se observă :
- tulburări digestive - hipersalivaţie, arsuri şi colici puternice, greţuri, vărsături, diaree (în absorbţia per os); greţuri, diaree moderată (în absorbţia respiratorie sau cutanată) ;
- tulburări nervoase - paloare, cefalee, tulburări vizuale (vedere ştearsă), auditive, stare depresivă, anxietate, sufocare, mioză apoi midriază, convulsii tonico-clonice cu tresăriri musculare, transpiraţii reci, delir, asfixie ;
- ţulburări cardiace - tahicardie, hipertensiune, apoi hipotensiune. Moartea survine prin sincopă cardiacă sau paralizie respiratorie. In caz de recuperare, urmează o lungă convalescenţă cu astenie accentuată.

Intoxicaţia acută (tabagismul). Nu s-au observat efecte cumulative prin expunerea la mici cantităţi de nicotină (de ex.

din pesticide). Se consideră totuşi că fumatul obişnuit poate da naştere la intoxicaţie cronică (tabagism). Intoxicaţia cronică cu fum de tutun se datoreşte mai multor cauze :
- nicotinei (şi altor alcaloizi din tutun), aceasta fiind cauza majoră de intoxicaţie, căci alcaloizii trec în curentul principal de fum (aspirat de fumători) în proporţie de 3o-4o % din conţinutul lor total din tutun; se consideră că la fumatul unei ţigări, 3-4 mg de nicotină trec în căile respiratorii, din care 9o % sînt resorbite în plămîn.
- substanţe cancerigene şi cocancerigene: începînd din 1925, cînd Kennaway a sintetizat dibenzantracenul şi 1933 cînd Crook a izolat din gudronul de huilă, benzopirenul, s-au identificat (la animal) 481 de substanţe cancerigene. Toate acestea (cu excepţia numai a uneia) au fost regăsite în fumul de tutun. In plus, există probabil şi substanţe cocancerigene, esteri ai acizilor graşi şi acizi graşi liberi. Substanţele cancerigene şi cocancerigene nu se găsesc în frunzele de tutun, ci se formează prin combustie.
- oxidul de carbon: în faza gazoasă a fumului se află 4 % CO. El pătrunde în organism odată cu inhalarea fumului, determinînd creşterea procentului de carboxihemoglobină la fumători.

Nocivitatea cronică a fumatului este unanim recunoscută; ea interesează în special arborele respirator şi sistemul cardiovascular, dar în alte aparate şi sisteme :
- afecţiuni pulmonare :
  - alterarea funcţiei respiratorii (scăderea capacităţii vitale şi creşterea volumului rezidual),
  - "sindromul respirator al fumătorului", caracterizat prin tuse matinală, dispnee, constricţie faringiană, dureri angioase,
  - bronşită cronică,
  - emfizem pulmonar,
  - cancer pulmonar, a cărui frecvenţă este de 10 ori mai mare faţă de nefumători,
- tulburări cardiovasculare :
  - tahicardie, aritmie, extrasistole şi chiar crize de

tahicardie paroxistică ;

- infarct miocardic (risc dublu față de nefumători : există o corelație între gradul aterosclerozei și cantitatea de țigări fumate ;
- tulburări digestive : inapetență, dispepsie, hipersalivație (aceasta nu este datorită numai nicotinei, ci și reflexului determinat de iritația fumului) ; contracțiile stomacului sînt inhibate în mod reflex (inhibiția poate dura 15-6o min.);
- afecțiuni oculare : "ambliopia tabagică" datorită spasmului vaselor retiniene, se manifestă prin scăderea acuității vizuale (în deosebi în centrul cîmpului vizual și pentru obiectele colorate); în cazuri extreme, nervul optic se atrofiază ;
- tulburări neuropsihice : cefalee, nervozitate, insomnie, micșorarea reflexelor, astenie;
- tulburări locale : la muncitorii care manipulează tutunul,s-au observat dermite și atacarea unghiilor (devin casante) ;
- durata de viață : o anchetă pe aproape 3oo.ooo subiecți a arătat o creștere a mortalității de 7o % la fumători față de nefumători. Se consideră că fumătorul are perspectiva de a-și scurta viața cu 8 ani față de nefumător (s-ar putea spune deci că " fiecare țigară scurtează viața cu 7 minute");
- obișnuința, toleranța, abstinența : fumatul determină o adevărată toxicomanie, caracterizată prin obișnuință și dependență. Pentru majoritatea autorilor, fumatul este un obicei dobîndit sub influența mediului, pentru alții, el ține de factorii constituționali ai subiectului. Din numeroase anchete reiese că motivele pentru care se fumează sînt : relaxarea, stimularea, reducerea senzațiilor neplăcute, aspecte senzitivo-motorii. Oricum, obiceiul de a fuma este greu de abandonat. Toleranța se instalează în timp, ceea ce explică faptul că fumătorii suportă cantități de nicotină care la nefumători produc efecte nocive evidente. Fenomenele de abstinență sînt de ordin psihic (agitație, irascibilitate, insomnie,etc.).

Statisticele demonstrează creșterea consumului de tutun. Producția mondială este evaluată de 4,5 milioane tone anual de

frunze uscate. Se apreciază că 3/4 din populaţia globului are obiceiul fumatului. In SUA, consumul tutunului corespunde în medie la 2oo pachete de ţigări pe an la fiecare locuitor peste 18 ani. Pentru ţările occidentale, 1/2 din bărbaţi, şi 1/3 din femeile de vîrstă medie fumează ţigări; ori, este dovedit că fumatul ţigărilor este mai nociv decît a pipei şi a ţigărilor de foi.

Lupta împotriva fumatului se duce pe plan mondial, sub egida OMS. Se recunoaşte însă că suprimarea culturii tutunului nu se va face cu uşurinţă, căci se loveşte de motivaţii economice, industriale şi sociale (numai în SUA 7oo.ooo familii de fermieri trăiesc din aceste culturi, iar suma investită este de 1o miliarde de dolari). Trebuie deci programată o acţiune de transformare progresivă a comportamentului faţă de tutun, eşalonată pe 15-2o ani. Deocamdată lupta contra fumatului include:

- prevenţia primară: împiedecarea adolescenţilor şi tinerilor de a căpăta obiceiul fumatului, prin diferite mijloace de propagandă (în SUA 21 % din băieţii şi 12 % din fetele de 15 ani fumează) ;
- prevenţia secundară : campania anti-tutun adresată adulţilor care fumează de mulţi ani ;
- legislaţia poate de asemenea interveni (s-au făcut deja încercări de acest fel în SUA, Islanda,etc.).

Concluziile unei reuniuni internaţionale OMS au fost:

- idealul constă în încetarea completă a fumatului :
- o măsură mai puţin eficientă este trecerea de la ţigară la pipă ;
- dacă nici aceasta nu se poate realiza, cel puţin reducerea numărului de ţigări fumate zilnic.

Examen anatomo-patologic

In intoxicaţia supraacută se evidenţiază leziuni ale mucoasei bucale, esofagiene, stomacale şi intestinale, datorite causticităţii nicotinei. Conţinutul stomacal exală miros de tutun. In organe se observă stază şi congestie.

Tratament

In intoxicaţia acută se practică :
- spălături stomacale cu suspensie de cărbune activat, antidot universal, soluţie de permanganat 1/5ooo, sau administrare per os de apă sau suspensie de cărbune, urmată de vărsături; purgativ salin; decontaminarea tegumentelor cu apă şi săpun ;
- respiraţia artificială, oxigenoterapie :
- tratamentul insuficienţei circulatorii acute ;
- contra convulsiilor: barbiturice cu durată scurtă (pentobarbital sodic, 1oo-5oo mg, i.v.) sau eter.

Toxicologie analitică

Izolare :

a) Din produsele biologice:
- din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici :
- prin antrenare cu vapori din soluţii apoase alcaline (fiind volatilă), ceea ce permite separarea congenerilor (coramină, vit. P.P., etc.);

b) Din tutun ; se macerează 1/2 oră în mediu alcalin, se filtrează şi se extrage alcaloidul cu cloroform ;

c) Din atmosferă : aerul se barbotează prin soluţie de H_2SO_4 dil.

Evaporarea finală a soluţiilor de nicotină trebuie făcută cu grijă (preferabil la temperatura camerii), apoi se reia reziduul cu apă acidulată sau cu apă + alcool.

Identificare

1. Reacţii de precipitare:

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor; sînt sensibile, în special reacţiile Bouchardat (Wagner) şi Dragendorf (v.tab.1).

b) Reacţii microcristaline :
- r.Hager (acid picric): cristale în formă de "dinţi de fierăstrău", dar numai în soluţii concentrate ;
- r. Roussin: soluţia eterică tratată cu soluţie eterică de iod (2 %), dezvoltă, în timp, cristale aciculare rubinii cu reflexe albastre; în aceleasi condiţii, hiosciamina dă cristale brun-închis.

- r.Dragendorf: nicotina bază, dă cristale roşii-închis de forma "păsării în zbor".

2. Reacţii de culoare:

a) Dă reacţii de culoare cu puţini din reactivii speciali (v.tab.1).

b) Reacţia König: prin tratare cu bromură de cianogen se formează aldehida glutaconică, în urma ruperii inelului piridinic; aceasta, cuplată cu amine aromatice (benzidina, beta-naftilamina) dă o culoare galben-portocalie-roşietică, colorimetrabilă.

Reacţia este dată de toţi compuşii cu nucleu piridinic(care însă nu sînt antrenabili cu vapori de apă).

c) Reacţia cu para-dimetilbenzaldehidă (soluţie clorhidrică): culoare violetă.

d) Reacţia cu formol + acid azotic: culoare roşie.

e) Reacţia cu silicotungstat (sau acid silicotungstic): se formează un complex, care în prezenţa sulfatului neutru de sodiu, este redus de către glicocol, la albastru de tungsten.

f) Reacţia cu epiclorhidrină : culoare roşie (la uşoară încălzire).

3. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire): revelare prin :

a) Expunere la lumină u.v.: absorbţie puternică (pată întunecată).

b) Pulverizare cu : iodoplatinat ; verde de bromcrezol.

c) Reacţia König (metoda este indicată şi pentru separarea nicotinei de alcaloizii secundari din tutun).

4. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

a) u.v. maxime :

- nicotina bază,în o,1 N H_2SO_4 : 26o; în o,5 N NaOH: 257,262,268.

b) i.r. maxime (film capilar între pereţi de KBr):

- nicotina bază: A:712, B: 1429, C: 81o, 1o22.

5. Test fiziologic: prin injectare la broască, se obţine poziţia caracteristică "nicotinică" (v.caiet de lucrări practice").

Dozare

Majoritatea metodelor colorimetrice de dozare se bazează pe reacţia König (colorimetrare la 47o nm).

Alte metode folosesc spectrofotometria în u.v. sau cromatografia în fază gazoasă.

CONIINA

Generalităţi. Istoric

Sub numele de "cucută" se înţeleg de fapt trei Umbelifere, al cărui principiu activ toxic diferit, explică simptomatologia deosebită.

- cicuta major (conium maculatum sau cicuta maculata) (barba călugărului) numită încă si "cucuta lui Socrate", conţine ca principal alcaloid coniina (sau cicutina), apoi metil-coniina, conhidrina, pseudoconhidrina şi gama-coniceina ;
- cicuta minor, conţine cinapina, alcaloid neînrudit cu coniina;
- cicuta virosa ("cucuta") conţine o serie de alcaloizi, de asemenea neînruditi cu coniina, printre care cicutoxina.

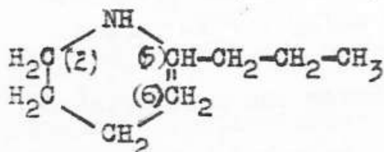
Toxicitatea cicutei major era cunoscută din antichitate; grecii ofereau sucul acestei plante condamnaţilor la moarte. Astfel a fost otrăvit marele Socrate şi descrierea morţii sale făcută de Platon a rămas clasică.

In cantităţi mai reduse, coniina se găseşte şi în alte Umbelifere: Aethusa cynapium (pătrunjelul cîinelui) şi Aracee: Arum maculatum (rodul pămîntului), Arisarum vulgare,etc.

Coniinna a fost identificată în 1827 (Giesecke) şi sintetizată în 1886 (Ladenburg).

Structură chimică

Coniina (cicutina, conicina) este alfa-propil-piperidină:



ea se găseşte în seminţele şi frunzele plantei ca săruri cu acizii malic şi cafeic. Conhidrina are un oxidril în catena laterală, pseudo-

conhidrina, un oxidril în nucleu (poz.2), iar gama-coniceina, o dublă legătură în poz.C_{5-6}.

Proprietăţi fizico-chimice

Coniina este un lichid volatil, incolor, cu miros neplăcut (de şoarece); este solubilă 1/100 în apă, greu solubilă în cloroform, miscibilă cu etanolul şi eterul. Este o bază puternică. Bromhidratul de coniină (cristale aciculare prismatice incolore) este solubil 1/2 în apă şi 1/3 în etanol.

Cicutoxina este substanţă amorfă, greu solubilă în apă.

Etiologia intoxicaţiilor

In prezent intoxicaţiile (foarte rare) se datoresc de obicei confuziei cu plante aromatice: rădăcina de cicuta major se aseamănă cu hreanul, de cicuta viroza cu ţelina,etc.

Au fost semnalate şi intoxicaţii după consumarea prepeliţelor care ingeraseră Cicuta (major sau minor), alcaloidul fiind tolerat de aceste păsări.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Coniina este bine absorbită din tractul gastrointestinal; se elimină nemodificată pe cale renală.

Absorbţia cicutoxinei este lentă.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Proprietăţile coniinei sînt : narcotică, analgezică, paralizantă, neconvulsionantă, creşte peristaltismul, creşte secreţiile. Prin acţiunile sale periferice se aseamănă cu nicotina, însă produce o paralizie mai intensă a SNC şi a terminatiilor nervilor din muşchii scheletici.

Cicutoxina este excitant (convulsivant) al SNC.

Doza letală de coniină este 200-400 mg (simptomele toxice pot apărea începînd de la 60 mg) sau 6-8 g frunză proaspătă de cicuta major. DL_{50} oral, la cobai 150 mg/kg iar la iepuri, 50 mg/kg.

Doza letală de cicutoxină este 500mg sau o rădăcină de cicuta viroza.

Simptomatologie

Intoxicația cu coniină sau cicuta major

Intoxicația prezintă trei aspecte diferite :

- forma paralitică ("Socratică") : debutează cu semne motorii; scăderea forței musculare a membrelor inferioare, mers șovăitor; în cîteva ore de la ingerarea sucului de plantă, paralizia progresează, cuprinzînd mușchii abdomenului, toracelui, feței, limbii (paralizie de tip ascendent). Apar apoi semnele senzitive : senzație de furnicături, de frig intens, urmată de o adevărată anestezie. Intelectul este nealterat. Moartea survine în cîteva ore prin paralizia mușchilor respiratori. Dacă este recuperat, intoxicatul resimte încă mult timp o astenie musculară.
- forma delirantă și convulsivă: delirul este de tip halucinatoriu, convulsiile tonico-clonice; uneori vărsături, care ușurează eliminarea toxicului. Forma este mai puțin gravă decît cea precedentă.
- forma amaurotică: simptomatologia este dominată de tulburări de vedere: scăderea acuității vizuale, imposibilitatea acomodării, diplopie, fotofobie, ptoză palpebrală. Această formă este rareori izolată.

Intoxicatia cu cucuta virosa

Semnul major sînt convulsiile, care îndreptățesc confuzia cu stricnina: spasm laringian (determină uneori un strigăt puternic), contracturi tetaniforme cu paroxisme, hipersecreție salivară și sudoripară, midroază, tulburări respiratorii; moartea poate surveni prin apnee convulsivă.

Examen anatomo-patologie

Nu se produc modificări specifice. Se observă slabe hemoragii punctiforme pe mucoasa intestinală.

Tratament

- spălături gastrice cu suspensie de cărbune animal, etc.; purgativ salin;
- reanimare respiratorie;
- tratamentul colapsului: stricnină 2 mg s.c. din oră în oră

(pentru stimularea sinapselor motorii), picrotoxină 10 mg s.c. ca soluţie 1 ‰ din 2 în 2 ore (pentru combaterea paraliziei centrale);
- combaterea convulsiilor (în intoxicaţia cu cicuta virosa).

Toxicologie analitică

Izolare

- din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici;
- prin antrenare cu vapori din soluţii apoase alcaline.

Identificare

1. Reacţii de precipitare

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

b) Reacţia cu sulfură de carbon: dă sarea acidului coniiltiocarbamic ($C_8H_{16}NCSSH.NC_8H_{17}$), cristalizată în ace galbene, p.t. 71-72°.

c) Clorhidratul coniinei (obţinut prin evaporarea coniinei în soluţie de HCl foarte diluat) cristalizează sub formă de ace sau prisme alungite, dispuse în stea sau dendrite cu caracter birefringent.

2. Reacţii de culoare:

a) Cu majoritatea reactivilor speciali, nu se obţine culoare (v.tab.2).

b) Reacţia cu cloranil (tetraclorochinonă): coniina în soluţie benzenică, dă o culoare verzuie.

3. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire); revelare prin :

a) Pulverizare cu iodoplatinat, verde de bromcrezol.

4. Spectrofotometrie în u.v.

- coniina bază în 0,2 N H_2SO_4, maxime între 266 şi 270 nm.

5. Examen microscopic : identificare botanică a corpului delict sau a fragmentelor din vomă sau stomac.

6. Test fiziologic : extractul eteric-alcalin injectat la broască: convulsii asemănătoare celor stricninice.

A L C A L O I Z I   C U   N U C L E U   I M I D A Z O L I C

PILOCARPINA

Istoric

In frunzele de Pilocarpus jaborandi şi P.pennatifolius (familia Rutacee) din America de sud se găseşte, în proporţie de 1 %, principiul activ pilocarpina, alături de alţi alcaloizi înrudiţi : izopilocarpina, pilocarpidina, pilozina,etc.

Unul dintre efectele farmacodinamice ale pilocarpinei - hipersecreţia salivară - a fost cunoscut de localnici, care obişnuiau să mestece frunze de jaborand. Indată după aducerea în Europa a unui extract de plantă, a fost izolată pilocarpina (1871, Gerrard,Hardy). Prima sinteză completă a fost realizată în 1933.

Structură chimică

Pilocarpina este constituită dintr-un nucleu imidazolic legat printr-un metilen de un inel gama-lactonic (glioxalic) .

$C_2H_5-HC-CH-CH_2-C-N-CH_3$ (HC–C=O–O–CH₂ lactone ring; C=CH–N=CH imidazole ring)

Proprietăţi fizico-chimice

Pilocarpina este un lichid uleios, incolor; sărurile sînt substante albe, cristaline, solubilitatea în unii solventi organici este prezentată în tab.22.

tab.22. Solubilitatea pilocarpinei în unii solventi organici (după Clarke)

derivatul		apă	alcool	eter	cloroform
Pilocarpina	bază	sol.	sol.	sol.	sol.
	clorhidrat	1/o,3	1/3	insol.	1/3,6o
	nitrat	1/8	1/16o	aproape ins.	aproape ins.

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile acute, puţin frecvente, au loc prin supradozare terapeutică sau confuzie şi foarte rar în tentative de sinucidere.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Pilocarpina se absoarbe rapid din tractul digestiv şi sediile de administrare parenterală.

O mică proporţie se distruge în organism, restul este eliminat urinar, în majoritate ca glucurono-şi sulfoconjugaţi.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Pilocarpina este o substanţă parasimpaticomimetică; acţionează direct la periferie asupra formaţiilor inervate de fibrele postganglionare colinergice. Pilocarpina are puţine dintre efectele nicotinice şi majoritatea efectelor de tip muscarinic ale acetilcolinei :

- hipersecreţia glandelor exocrine:

- sudoripare: din punct de vedere anatomic, fibrele care inervează glandele sudoripare sînt simpatice, însă din punct de vedere funcţional sînt colinergice, deci reacţionează la pilocarpină, determinînd reacţie hipersecretorie ;

- salivare: saliva secretată după administrare de pilocarpină are compoziţia unui ultrafiltrat de ser (în mod obişnuit saliva este hipotonică şi conţine K în concentraţie mai mare decît lichidele extracelulare din care provine);

- gastrice: sucul gastric este abundent, hiperacid (prin acţiune directă asupra glandelor fundice) şi bogat în mucus (prin stimularea - datorită hipermotilităţii gastrice - a celulelor epiteliale superficiale);

- efecte oculare :

- mioză, putînd fi anulată de midriaza produsă de atropină; midriaza fiind mai intensă şi de durată mai lungă, fenomenul invers nu are loc, deci midriaza atropinică nu este anulată de pilocarpină ;

- spasm de acomodare (fixarea pentru vederea de aproape), consecinţă a miozei ;

- scăderea tensiunii intraoculare crescute din glaucom, determină principala întrebuinţare terapeutică a acestui alcaloid ;

- contracţia muşchilor netezi

- tract digestiv : crește tonicitatea și motilitatea ;
- bronhii: poate determina crize de astm ;
- capsula splenică: rezultă creșterea numărului leucocitelor și hematiilor ;
- vasele sanguine: cu apariția vasodilatației și hipotensiunei; prin creșterea ritmului cardiac se produce însă adesea hipertensiune.

Efectele secundare sînt exagerarea acțiunilor farmacodinamice și anume :

- hipersecreția glandelor sudoripare și salivare, hipersecreția bronșiolară, (în doze toxice) ducînd la edem pulmonar ;
- vărsături, spasme, tenesme ;
- dispnee, bronhoconstricție ;
- sensibilizarea conjunctivei oculare (la aplicare locală).

Doza letală este mult diferențiată de doza terapeutică: doza terapeutică = 5-lo mg per os (pro die), doza letală = 6o mg (se citează cazuri mortale și cu doze mai mici).

Simptomatologie

In intoxicația acută se observă :

- tulburări digestive: grețuri, colici abdominale, vărsături, diaree ;
- efecte muscarinice: mioză, hipersalivație, lăcrimare; spasmul bronșic și edemul pulmonar sînt consecințele hipersecreției bronșice ;
- efecte nicotinice, datorită acumulării acetilcolinei la nivelul plăcii neuromotorii și hiperexcitării mușchiului striat (însă atenuate în raport cu efectele nicotinice) și anume: contracții fasciculare (secuse), putîndu-se ajunge în final la colaps ;
- tulburări cardiovasculare: tahicardie, hipertensiune.

Moartea survine prin edem pulmonar acut sau paralizie respiratorie și are loc la cîteva ore de la intoxicație.

Tratament

- administrare de atropină (antidot), 2-3 mg i.v. lent(se repetă după 2 ore) i.v. sau i.m. (în funcție de greutatea corporală și

gravitatea tulburărilor respiratorii) pînă la dispariţia miozei;
- tratament simptomatic pentru susţinerea respiraţiei şi a circulaţiei.

Toxicologie analitică

Izolare : din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare:

1. Reacţii de precipitare:

a) Dă precipitate cu unii reactivi generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacţii de culoare:

a) Se solvă în acizii diluaţi dînd soluţii incolore ;

b) Dă reacţii de culoare cu unii reactivi speciali (v. tab.2).

c) Reacţia cu bicromat de potasiu : se agită soluţia de cercetat cu un cristal de bicromat de potasiu şi se adaugă cloroform şi 1 ml H_2O_2; se agită cîteva minute, cînd cloroformul se colorează în albastru, apoi în albastru indigo, iar stratul apos rămîne galben.

d) Reacţia cu nitroprusiat: se tratează soluţia de cercetat cu 1 ml nitroprusiat 2 % şi NaOH 4 %; apare o culoare galbenă, care prin acidulare cu HCl dil. trece în roşu-rubiniu. O porţiune din acest lichid se tratează cu tiosulfat 10 %, cînd apare culoarea verde; altă porţiune de lichid se tratează cu apă oxigenată, dezvoltîndu-se o culoare roşie-carmin.

3. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire); revelare prin pulverizare cu : iodoplatinat, verde de bromcrezol.

4. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.:

a) u.v., maxime :
- pilocarpina bază în 0,2 N H_2SO_4 : 215 ;

b) i.r., maxime (film capilar între pereţi de KBr) :
- pilocarpină bază, A: 1752, B: 1168, C: 660, 1104.

Test fiziologic: instilată în ochiul de iepure determină mioză.

ALCALOIZII DIN ACONIT

ACONITINA

Istoric

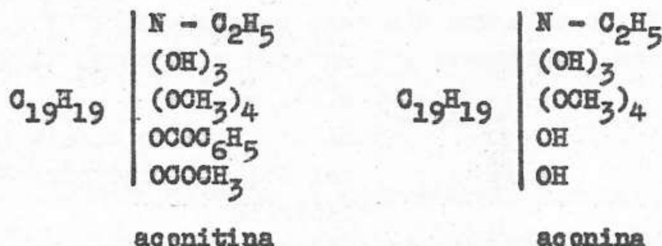
Diferite specii de aconit (familia Ranunculacee) sînt foarte răspîndite în regiunile reci şi temperate din Europa şi Asia.

Incă Dioscoride menţiona proprietăţile toxice ale acestor plante. In India este cunoscută o otravă denumită "bish", extrasă din aconit. Cei vechi denumeau otrava din aconit, "pandalianke s" ("ucide pantera").

Aconitina este cel mai important şi mai toxic dintre alcaloizii conţinuţi în rădăcina, tulpina, frunzele şi florile de aconit.

Structură chimică

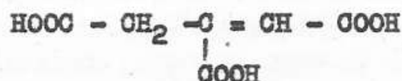
Aconitina, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, este acetil-benzoil-aconina. Prin hidroliză bazică sau acidă, sau chiar simplă fierbere, eliberează baza azotată şi acizii acetic şi benzoic. La temperatura ordinară are loc, în timp, hidroliza parţială a soluţiilor alcoolice sau apoase, ceea ce explică pierderea treptată a activităţii tincturei şi extractului apos de aconit.



$$C_{19}H_{19}\left| \begin{array}{l} N-C_2H_5 \\ (OH)_3 \\ (OCH_3)_4 \\ OCOC_6H_5 \\ OCOCH_3 \end{array}\right. \qquad C_{19}H_{19}\left| \begin{array}{l} N-C_2H_5 \\ (OH)_3 \\ (OCH_3)_4 \\ OH \\ OH \end{array}\right.$$

aconitina aconina

In plantă, aconitina este legată de acidul aconitic :



$$HOOC-CH_2-\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{C}}=CH-COOH$$

Proprietăți fizico-chimice

Aconitina este o substanță cristalizată, incoloră, solubilă 1/4500 în apă, 1/40 în etanol, 1/70 în eter și 1/3 în cloroform. Este o bază slabă. Se utilizează ca nitrat, solubil în apă și etanol.

Etiologia intoxicațiilor

Intoxicațiile au loc prin confuzie cu rădăcini și foi de hrean sau țelină. In trecut, unele intoxicații proveneau din utilizarea sa terapeutică (analgezic puternic în nevralgiile faciale), determinate de limita îngustă de siguranță între doza terapeutică și doza toxică. Se cunosc și cîteva cazuri de intoxicații criminale.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Se absoarbe rapid pe cale gastrointestinală.

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Local, aconitina determină furnicături, apoi anestezie.

Este un toxic al SNC și miocardului; este paralizant al terminațiilor nervoase senzitive și motorii periferice, și a centrilor nervoși (în special bulb). Exercită efect asupra centrului termoregulator. Ca și veratrina, este sensibilizant al ionilor de K^+. Asupra miocardului are efect inotrop negativ intens.

Aconitina este una din cele mai puternice și mai rapide otrăvuri. Doza letală este : 1 mg aconitină (doza terapeutică 0,1-1 mg) ;
5 ml tinctură de aconit (0,05 % alcaloizi totali); cîteva grame de rădăcină.

Există însă mari diferențe individuale de răspuns la aconitină.

Simptomatologie

Intoxicația se manifestă prin :

- senzație de arsură și amar în gură, fasciculații musculare; parestezie și anestezie de tip descendent (invers ca la conіină), care debutează la nivelul limbii și feței și se extinde la tora-

ce, membre superioare, abdomen şi membre inferioare;
- concomitent, se observă nelinişte, astenie, ameţeli, greţuri, hipersalivaţie, sudoraţie, hipotermie ;
- tulburări cardiace şi respiratorii: dispnee, bradicardie, disociere auriculo-ventriculară, sincope; moartea poate surveni în 2-3 ore, precedată de convulsii, prin paralizie bulbară şi fibrilaţie ventriculară. După 5-6 ore, evoluţia este favorabilă.

Examen anatomo-patologic

Nu se observă leziuni caracteristice.

Tratament

- spălături stomacale abundente cu neutralizanţi ai alcaloizilor; purgativ salin ;
- clorură de calciu şi sulfat de magneziu, i.v. ;
- atropinizare (deoarece combate efectele parasimpaticomimetice ale aconitinei) sub control cardiologic. Atropina în doze mari poate da tulburări halucinatorii ;
- supraveghere respiratorie (intubaţie, respiraţie asistată) şi cardiacă (eventual defibrilare);
- încălzirea intoxicatului la 36-37°.

Toxicologie analitică

Izolare: din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de precipitare:

a) Dă precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor (v.tab.1).

2. Reacţii de culoare:

a) Dă reacţii de culoare cu reactivii speciali (v.tab.2).

b. Reactia Millaneh: reziduul tratat cu un cristal de fericianură de K şi o picătură de acid formic, dă o culoare verde; reacţia diferenţiază aconitina de morfină, stricnină, hiosciamină.

c) Reacţia cu rezorcină: reziduul tratat cu 1 ml H_2SO_4 conc. se încălzeşte 5 min. pe B.M., apoi se adaugă un cristal de rezorcină şi se continuă încălzirea încă 2o minute, cînd apare o

culoare roșie-violetă. După răcire se neutralizează cu soluție saturată de carbonat de amoniu; dacă aconitina este pură, lichidul devine incolor cu fluorescență albastră; în prezența impurităților, lichidul este purpuriu cu fluorescență verde.

d) Reacția Sonnenschein (fosfomolibdic): reziduul încălzit cu r.Sonnenschein pînă la emiterea de vapori, dă o culoare violetă. Reacția este dată și de veratrină și aspidospermină (culoare roșie-violetă).

e) Reacția Wasicky (H_2SO_4 + p.dimetilaminobenzaldehidă): culoare brună.

3. <u>Cromatografie</u> (pe hîrtie și în strat subțire); revelare prin :

a) Expunere la lumină u.v.: absorbție puternică (pată întunecată).

b) Pulverizare cu iodoplatinat.

4. <u>Spectrofotometrie în u.v. și i.r.</u>

a) u.v. maxime :

- aconitina bază în etanol: apă (1:1) : 228, 27o;
- aconitina bază în o,1 N H_2SO_4 : 234, 275.

b) i.r., maxime (inclus în KBr) :

- aconitina bază, A: 1992, 1273, B: 1713.

5. <u>Test fiziologic</u>: dozele slabe de toxic existente în organism în cazul intoxicației acute (datorită marii toxicități a alcaloidului) fac metodele chimice adesea inoperante; experimentarea fiziologică este utilă și se realizează astfel : reziduul injectat la cobai determină convulsii violente și pareza membrelor posterioare, apoi anterioare (chiar la concentrații de 1/1o mg); injectat la broască, se observă contracții anarhice ale cordului (chiar la conc. de 1/4o mg).

N E U R O L E P T I C E

Definiții, clasificare

Neurolepticele fac parte din marea clasă a medicamentelor psihotrope, care acționează asupra sistemului nervos central, avînd efecte variate asupra funcțiilor psihice.

După Delay, psihotropele se divid în trei mari categorii:
- psiholeptice, care deprimă activitatea SNC ;
- psihoanaleptice, care stimulează activitatea SNC (v.cap.următor)
- psihodisleptice (halucinogene), care deviază activitatea SNC (v.fasc.II).

La rîndul lor, psiholepticele și psihoanalepticele pot fi subîmpărțite după funcția asupra căreia acționează electiv :
- funcția noetică, care reglează gîndirea, localizată în cortex : nooleptice și nooanaleptice ;
- funcția timică, care reglează comportamentul (sentimente, emoții, etc.) localizată în regiunile subcorticale : timoleptice și timoanaleptice.

Clasificarea mai completă a psiholepticelor ar fi deci : (fig.5).

Structură chimică

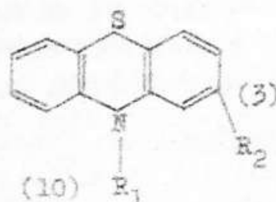
Din punct de vedere chimic,neurolepticele se clasifică în:
- derivați ai fenotiazinei
- alcaloizi din Rauwolfia
- derivați ai butirofenonei

1. Derivați ai fenotiazinei. Fenotiazina a fost sintetizată în 1883 și folosită inițial ca antihistaminic ; începînd din 195o, cînd s-a sintetizat clorpromazina, s-au descoperit proprietățile neuroleptice ale unor derivați ai fenotiazinei și clasa acestor medicamente a luat o mare dezvoltare.

Derivatii fenotiazinei sînt obținuți prin substituirea H de la N din poziția 1o cu un radical (R_1) și uneori și a H de la C_3 (radical R_2) :

- psiholeptice
  - noolepticе – încetinesc sau opresc gîndirea, în scopul obținerii repausului și somnului
    - anestezice (tip cloral, v.fasc.II)
    - hipnotice (tip barbiturice, v.fasc.IV)
  - timoleptice – modifică comportamentul, reducînd sau corectînd psihopatiile
    - neuroleptice – utilizate în special în psihoze
    - tranchilizante – utilizate în special în nevroze

Fig.5 Clasificarea psiholepticelor



In funcție de natura acestora, derivații pot avea :
- acțiune hipnotică, în paralel cu acțiune antihistaminică și uneori antiparkinsoniană; prototipul acestora este romerganul (tab.23), primul compus fenotiazinic folosit în clinică.

- <u>acţiune psiholeptică nehipnotică</u>: în această serie, activitatea farmacologică este determinată de următoarele caracteristici structurale :

- existenţa obligatorie a sulfului ;

- substituentul R_1 din poziţia 10 conţine azot (totdeauna terţiar, cîteodată cuprins într-un ciclu-piperazinic, piperidinic, etc.) iar distanţa optimă pentru acţiunea neuroleptică dintre acesta şi N din ciclul fenotiazinic este de 3 atomi de carbon (dacă distanţa este de numai 2 atomi de carbon, predomină activitatea antihistaminică, ca la romergan); predominenţa activităţii neuroleptice, antihistaminice, antiemetice, etc.- deci calitatea acţiunii - depinde de numărul şi natura radicalilor purtaţi pe azotul din ciclu ;

-facultativ, H din poziţia 3 este înlocuit cu un radical R_2 care determină intensitatea acţiunii neuroleptice; în ordinea descrescîndă a acesteia, radicalul R_2 poate fi :

$(-OCH_3)$; $(-SCH_3)$; $(-COO-CH_3)$; $(-Cl)$; $(-CF_3)$; $(-SO_2-N(CH_3)_2)$

In funcţie de natura radicalului R_1, derivaţii din această serie se clasifică în :

a) <u>derivaţi cu R_1 = dimetil-aminopropil</u>, normal sau ramificat (tab.23)

romtiazin, clordelazin, levomepromazin;

sînt neuroleptice active, dau tulburări secundare minore, însă determină o somnolenţă destul de pronunţată;

b) <u>derivati cu R_1 = piperazil-propil</u> (tab.24)

emetiral, trifluoperazin, tioproperazin, torecan, flufenazin; sînt neuroleptice mai puternice, au acţiune antiemetică marcată, dar efectele secundare sînt mai intense;

c) <u>derivaţi cu R_1 = piperidil-alchil</u> (tab.25)

tioridazin, neuleptil;

au acţiune neuroleptică mai slabă, dar sînt foarte bine toleraţi.

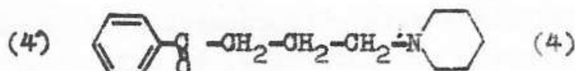
tab.23.

Derivaţi ai fenotiazinei cu R_1 = dimetil-aminopropil

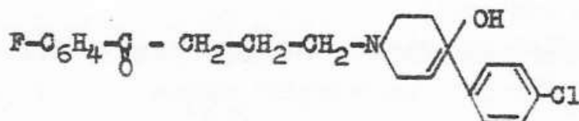
derivatul	R_1(poz.10)	R_2(poz.3)
Romergan (Prometazin, Fenergan, Diprazin, Protazin, Atosil, Pipoffen, Fargan)	$-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$	H
Romtiazin (Delazin, Promazin, Sparin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	H
Clordelazin (Clorpromazin, Plegomazin, Largactil, Megafen, Aminazin, Propafenin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	Cl
Levopromazin (Nozinan, Mirozian, Neuractil, Neurocil, Metotrimeprazin)	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3
Alimemazin (Plegicil, Trimeprazin, Thevalen)	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	H

2. Alcaloizi din Rauwolfia (v."Alcaloizi")

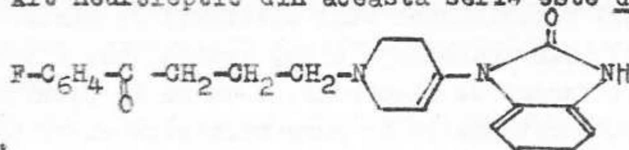
3. Derivati ai butirofenonei, cu structură de bază asemănătoare acidului gama-aminobutiric din ţesutul nervos:



Majoritatea conţin fluor în poziţia 4' şi diferiţi substituenţi în poziţia 4. Prototipul lor este haloperidolul, cu proprietăţi puternic halucinogene, introdus în 1958 :



Alt neuroleptic din această serie este <u>droperidolul</u>



tab.24. Derivaţi ai fenotiazinei cu R_1 = piperidil-propil

derivatul	R_1(poz.lo)	R_2(poz.3)
<u>Emetiral</u> (Propizin,Proclorperazin,Stemetil, Nipodal)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperazin) $N-CH_3$	Cl
<u>Trifluoperazin</u> (Jatroneural,Eskazinil,Stelazin, Terfluzin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperazin) $N-CH_3$	CF_3
<u>Tioproperazin</u> (Majeptil, Tioperazin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperazin) $N-CH_3$	$SO_2N(CH_3)_2$
Torecan (Tietilperazin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperazin) $N-CH_3$	$S-C_2H_5$
<u>Flufenazin</u> (Liogen,Moditen, Prolixin, Permitil)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperazin) $N-CH_3$	CF_3

tab.25. Derivaţinai fenotiazinei cu R_1=piperidil,legat de o catenă alifatică

derivatul	R_1(poz.lo)	R_2(poz.3)
<u>Tioridazin</u> (Melleril, Mellereten)	$-CH_2-CH_2-$ (piperidil, $N-CH_3$)	$S-CH_3$
<u>Neuleptil</u> (Propericiazin)	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (piperidin) $-OH$	CN

Proprietăţi fizico-chimice

Derivaţii fenotiazinei sînt utilizaţi ca săruri (clorhidraţi, maleaţi). Sînt substanţe albe, cristaline. Posedă proprietatea de a fi donori de electroni, ceea ce le permite să interacţioneze cu substanţe avînd mare afinitate electronică,cu formare de :

- complecşi prin transfer de sarcini ;
- radicali cationici foarte stabili.

In tab.26 este prezentată solubilitatea unor neuroleptice.

tab.26. Solubilitatea unor neurpleptice (după Clarke)

produsul		apă	etanol	eter	cloroform
romergan	clorh.	1/o,5	1/9	aproape ins.	1/2
romtiazin	clorh.	1/1	1/2	aproape ins.	1/2
clordelazin	clorh.	1/o,4	1/1,3	insol.	1/1
levomepromazin	clorh.	foarte sol.	f..sol	-	-
	maleat	greu sol.	greu sol.	-	-
emetiral	maleat	aproape ins.	aproape insol.	insol.	greu sol. (la cald)
trifluoperazin	clorh.	1/2	greu sol.	insol.	-
tioproperazin	mesilat	solubil	greu sol.	-	-
torecan	maleat	1/5o-1/1oo	1/2oo	1/2oo	1/2oo
flufenazin	clorh.	solubil	solubil	-	-
tioridazin	clorh.	1/9	1/1o	aproape ins.	1/1,5
neuleptil	bază	insol.	solubil	greu sol.	uşor sol.
haloperidol		aproape ins.	1/55	1/2oo	1/15
droperidol		greu sol.	greu sol.	greu sol.	uşor sol.

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile acute cu fenotiazine survin prin supradozare, accidental (la copii), dar mai ales prin ingerare deliberată în scop de sinucidere. Frecvenţa acestei intoxicatii este destul de mare (1o % din intoxicatiile acute spitalizate într-un

mare serviciu de reanimare). In general, ele sînt asociate cu alte medicamente(barbiturice, antihistaminice, morfină) sau substanțe (alcool).

Dintre fenotiazine, frecvența cea mai mare o au intoxicațiile cu romergan. Majoritatea intoxicațiilor au sfîrșit favorabil.

Absorbție, metabolizare, eliminare

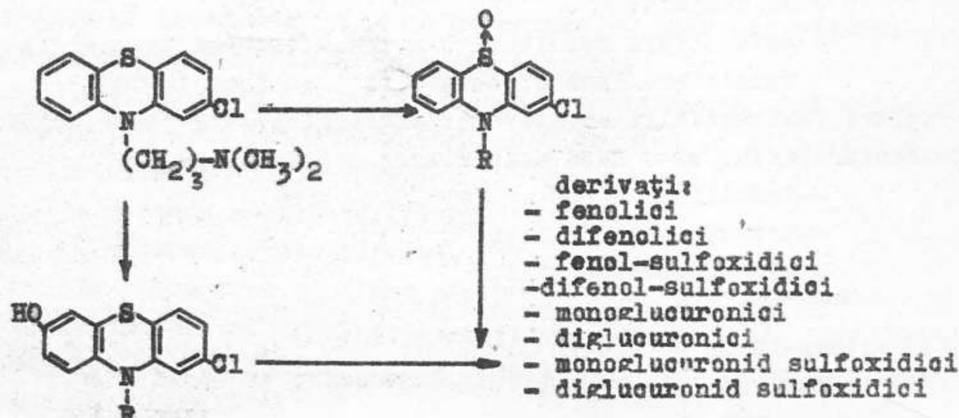
Neurolepticele se absorb bine pe cale orală sau parenterală.

Fenotiazinele suferă biotransformări intense și rapide, privind nucleul și/sau catena laterală.

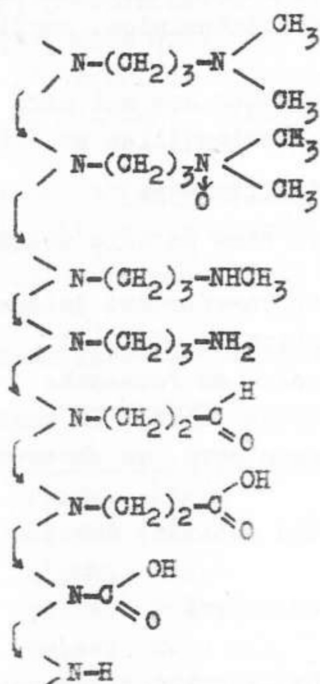
Prin transformări la nucleu se formează:
- sulfoxizi (la atomul de sulf intraciclic); în cazul tioridazinei, cu o grupare tiometil extranucleară, se observă formarea unui disulfoxid ;
- derivați hidroxilați în diferite poziții; fenolii formați sînt eliminați ca sulfoconjugați.

Catena laterală R_1 poate suferi :
- formare de N-oxid ;
- demetilare, parțială sau totală (rezultînd compuși "nor");
- rupere oxidativă, cu formare de carboxil, pînă la eliminarea totală a catenei.

De ex.,pentru clordelazin se cunosc următorii metaboliți:
- metaboliți derivați din transformarea nucleului :



- metaboliți rezultați din transformarea catenei laterale:



Metaboliții sînt rapid eliminați. In funcție de polaritate, ei pot fi clasificati în :

- puțin polari (extractibili cu diclormetan și cloretan după alcalinizarea urinii):
  - sulfoxizii;
  - metaboliții rezultați din transformarea catenei laterale (nu însă și metaboliții cu funcția COOH);
- polari (extractibili cu solvenți organici polari: eter etilic, tetrahidrofuran. etc. după acidifierea urinii la pH 2):
  - fenolii
  - derivații carboxilici
  - glucuronoconjugații.

Se consideră în general că 4o-6o % din faza ingerată este eliminată în 24 ore în urină sub formă de derivați polari (4/5) și derivați nepolari și netransformați (1/5).

Haloperidolul se metabolizează în general prin N-dezalchilare oxidativă, cu formare de acid beta (p.fluorobenzoil)-propionic, care trece rapid în acid p.fluorofenilacetic, excretat ca atare sau sub formă glicocol-conjugată.

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Neurolepticele sînt medicamente cu acțiune polimorfă. Acțiunea principală este neuroleptică-sedativă, nenarcotică (în mod obișnuit); spre deosebire de hipnotice, ele nu tulbură conștiința și procesele de gîndire.

Ca deconectante centrale, neurolepticele acționează la nivelul formației reticulate. Aceasta este structura nervoasă din trunchiul cerebral, care exercită în permanență o acțiune stimulantă asupra centrilor corticali. Formația reticulată "filtrează" excitațiile primite de la organele de simț sau de la organele interne, transmițînd mai departe componenta energetică activantă a excitației și determinînd o stare de "trezire corticală".

Fenotiazinele inhibă transmiterea excitațiilor în formația reticulată și astfel frînează reacțiile emoționale, anxietatea, etc., diminuînd tonusul funcțional cortical și creind totodată o stare de indiferență față de excitațiile mediului ambiant. Prin aceasta, fenotiazinele interferă cu activitatea normală a aminelor biogene din creier (serotonina și catecolaminele) : stările de depresiune și apatie s-ar datori scăderii concentrației lor din creier și invers, stările de halucinație, agitație, delir, ar fi consecința unui exces de amine biogene.

Alte acțiuni pentru care aceste medicamente sînt folosite în tratamentul psihozelor acute sau cronice și mai puțin a nevrozelor, sînt :

- acțiune hipnotică (slabă);
- acțiune cataleptizantă.

In multe alte sectoare ale patologiei, neurolepticele sînt utilizate pentru următoarele acțiuni: antiemetică; antialgică;antipiretică; de inhibare a proceselor metabolice (prin blocare parțială a dehidrazelor; antihistaminică;locală analgetică;

parasimpaticolitică anticolinergică (spasmolitică); endocrină (asupra hipotalamusului); de potenţare a altor deprimante ale SNC.

În tab.27 şi 28 sînt prezentate diferenţele între doza terapeutică şi doza toxică, precum şi DL_{50} pentru unele neuroleptice.

tab.27. Doza terapeutică şi doza toxică la unele neuroleptice (după Fréjaville)

derivatul	acţiunea terapeutică predominentă	Doza terapeutică g	Doza toxică g
romergan	H, N	0,025-0,300	1
clordelazin	N	0,025-0,500	1,5
levopromazin	N	0,025-0,250	1
alimemazin	H,N	0,005-0,040	0,1
emetiral	N	0,010-0,250	0,5
trifluoperazin	N	0,010-0,060	0,1
tioproperazin	N	0,001-0,040	0,1
torecan	S	0,010-0,030	0,08
flufenazin	N	0,001-0,800	1
tioridazin	N	0,010-0,300	1
neuleptil	N	0,010-0,060	0,2
haloperidol	N	0,001-0,010	0,05
droperidol	N	0,050-0,100	0,003

N = acţiune neuroleptică
H = acţiune antihistaminică
S = acţiune antispasmodică (antitusivă)

tab.28. DL_{50} pentru unele neuroleptice (după Clarke)

derivatul	DL_{50} mg/kg		
romergan	şoarece	oral	575
clordelazin	şoarece	oral	580
neuleptil	şoarece	oral	530
	şobolan	oral	395
droperidol	şoarece	i.v.	43
	şobolan	i.v.	30

Efectele secundare adverse ale medicației fenotiazinice au loc în special în tratamentele psihiatrice îndelungate și cu doze mari.

Tulburările digestive sînt consecința următoarelor trei mecanisme :

- acțiunea parasimpaticolitică, duce prin inhibarea secreției salivare, la senzația de uscăciune a mucoasei bucale si miros neplăcut al halenei, iar inhibarea secrețiilor gastrointestinale și suprimarea controlului tonusului și peristaltismului intestinal determină întîrzierea tranzitului și chiar pareză și sindrom subocluziv;
- acțiunea iritantă locală se manifestă atît asupra mucoasei gastrice, evidențiindu-se prin dureri, grețuri și vărsături (deși fenotiazinele sînt antiemetice), cît și asupra mucoasei intestinului gros, cu aparitia diareei (accident rar întîlnit);
- acțiunea de inhibare a florei microbiene intestinale duce la scăderea temporară a acesteia, în tratamentele pe cale bucală.

Tulburările cardiovasculare sînt reprezentate de :

- hipotensiune, putînd duce la lipotimii și chiar colaps;este deosebit de periculoasă la subiecții hipotensivi congenitali și la cei cu ateroscleroză coronariană sau cerebrală; la instalarea hipotensiunii contribuie,pe lîngă acțiunea deprimantă asupra SNC, specifică fenotiazinelor și tulburările de coagulare și fragilitate capilară;
- tahicardie, percepută adesea numai subiectiv;
- tromboemboliile, accidente grave ce pot surveni la aterosclerotici, sînt consecința scăderii debitului circulator la nivel cerebral, cardiac, pulmonar, ca urmare a hipotensiunii și tahicardiei :
- tromboflebitele se datoresc nu numai iritației locale asupra endovenei (la administrare i.v.),dar și unor dereglări în procesul de coagulare.

Tulburările neuropsihice se produc prin exagerarea acțiunii deprimante asupra SNC și se manifestă fie prin apatie,depresiune și anxietate, fie prin stări confuzionale care agravea-

ză starea psihică pentru care urmează tratamentul.

Tulburările neuropsihice pot fi deosebit de periculoase, ducînd în unele cazuri la tentative de sinucidere.

Tulburările neurologice constau în sindromul parkinsonian, expresie a dereglărilor extrapiramidale. Se manifestă prin contractură musculară, bradikinezie, (cu modificarea scrisului), tremurăturile capului şi membrelor. Intensitatea fenomenelor variază în funcţie de natura neurolepticului (minime pentru clordelazin, medii pentru tioridazin şi maxime pentru derivatii de butirofenonă), doză şi reactivitate individuală.

Tulburările cutanate sînt expresia, pe de o parte, a sensibilizării organismului la derivaţii de fenotiazină, iar pe de altă, a capacităţii fotosensibilizante a acestora.

In primul caz, manifestările merg de la erupţii cutanate de diferite forme, la edeme angioneurotice şi la dermita de contact (aceasta din urmă se constată la manipularea substanţei, fapt ce a determinat etanşeizarea procesului de producţie).

In al doilea caz, eritemul solar (localizat sau generalizat) se datoreşte capacităţii fenotiazinelor (în special clorate) de a se fixa electiv la nivelul tegumentelor, unde concentrează energie luminoasă. Eritemul apărut la expunerea la soare se poate agrava în lipsa tratamentului (antibiotice şi hormonal); în plus, el apare la fiecare nouă administrare de fenotiazine, răspunzînd tot mai greu la tratament.

Tulburările cutanate, polimorfe şi de gravitate variată, afectează pînă la 1o % din subiecţii trataţi cu fenotiazine.

Tulburările hepatice: în 4o % din tratamentele prelungite şi masive (de obicei în psihiatrie) cu clordelazin apare icter prin colostază, ca urmare a obstrucţiei biliare intrahepatice. Celelalte fenotiazine dau mult mai puţin frecvent acest accident terapeutic. Nu s-au evidenţiat alterări ale hepatocitului.

Tulburările hematologice: este afectată numai seria albă, printr-un mecanism complex, alergic şi toxic. Apare leucopenie moderată sau agranulocitoză reversibilă, cu ulceraţii bucofaringiene, febră, anorexie.

Tulburările respiratorii sînt rezultatul extinderii deprimării produsă de fenotiazine, şi asupra centrilor respiratori. Deprimarea respiratorie centrală este periculoasă la persoanele vîrstnice sau cu manifestări cronice bronhopulmonare.

Tulburările oculare constau în opacifierea unor porţiuni din cristalin, uneori şi din cornee, fără afectarea vederii, datorită formării unor depozite. Aceste manifestări par a fi caracteristice pentru derivaţii fenotiazinici.

Efecte teratogene. După descoperirea efectului teratogen al talidomidei, s-au cercetat şi posibilele efecte cronice ale derivaţilor fenotiazinici, înrudiţi farmacodinamic cu aceasta. Deşi rezultatele sînt încă contradictorii, ca măsură de prevedere nu se administrează aceste neuroleptice la femei gravide, mai ales în primele luni de sarcină; acolo unde tratamentul este indispensabil (stări psihotice), legislaţia actuală permite întreruperea sarcinii, pentru a evita apariţia malformaţiilor congenitale la noul născut.

Obişnuinţa, dependenţa şi sindromul de abstinenţă au aceleaşi caracteristici ca la tranchilizante şi barbiturici.

Simptomatologie

Intoxicaţia acută are loc îndeosebi cu clordelazin, levomeprazin, melleril, romergan şi alimemazin.

Derivaţii fenotiazinici (cu excepţia romerganului) dau:

- în formele uşoare: uscăciunea mucoasei bucale, ameţeli, tahicardie, tulburări de vedere, tremor, dezorientare, somnolenţă, hipotensiune moderată;
- în formele grave, simptomatologia este dominată de tulburări neurologice, circulatorii şi respiratorii;
- tulburări neurologice :
  - coma, profundă sau superficială, este observată în marea majoritate a intoxicaţiilor cu fenotiazine alifatice (cu excepţia romerganului) cu doze masive; durata şi caracteristica ei variază în funcţie de preparat (în ordinea descrescătoare a duratei: clorpromazin, levomepromazin, flufenazin);
  - hipotermia este observată la 2o % din cazuri, inten-

sitatea ei fiind în raport cu doza; hipertermia este mai rară şi cu prognostic nefavorabil ;

- manifestări extrapiramidale, sînt mai frecvente şi mai grave la fenotiazinele piperazinice: hipertonie paroxistică cu contracturi generalizate;

- stări confuzionale la deşteptare, sînt frecvente la fenotiazine piperazinice, piperidilice şi romergan.

- tulburări circulatorii; în afară de scăderea moderată a tensiunii poate surveni insuficienţă circulatorie gravă, de obicei consecinţa anoxiei prin tulburări ventilatorii majore;

- tulburări respiratorii : paralizia motricităţii traheobronşice antrenează tulburări pulmonare ale ventilaţiei; în plus, fenotiazinele deprimă direct centrii respiratori.

Romerganul: intoxicaţia se deosebeşte întrucîtva de a celorlalţi fenotiazinici, prin însuşirile predominent antihistaminice, hipnotice şi anticolinergice ale romerganului.

Intoxicaţia debutează cu excitaţie, convulsii, midriază, hiperventilaţie, cianoză; ea poate fi urmată de comă liniştită, cu secuse musculare, uneori hipotermie si tahicardie. Pot apărea de asemenea tulburări psihice (delir, halucinatii, midriază), ca în intoxicaţia atropinică.

Butirofenone: este caracteristic sindromul extrapiramidal hipokinetic (doze slabe) sau hiperkinetic (doze masive), cu atingerea în special a muşchilor capului şi gîtului.

Intoxicaţia cronică: administrarea prelungită poate determina:

- leucopenie sau agranulocitoză, cu ulceraţii în gît sau pe limbă, febră, anorexie, ameţeli; apar după 4-8 săptămîni de tratament intens ;
- icter colostatic, survine fie imediat, fie la 2-6 săptămîni după tratament;
- fenomene cutanate : erupţii maculo-papulare, cu edem şi prurit, în special la personalul care manipulează fenotiazinele ;
- fenomenele extrapiramidale (parkinsoniene) sînt observate uneori la doze excesive.

Tratament

In intoxicația acută :

- spălături gastrice (în lipsa comei sau convulsiilor); purgativ uleios (ulei de ricin):
- tratament simptomatic :
  - contra șocului : hidrocortizon, amine presoare;
  - tratamentul insuficienței respiratorii și circulatorii acute ;
  - contra hipotermiei: încălzire moderată si progresivă; sau a hipertermiei, aplicare pe ghiață ;
  - reechilibrare hidroelectrolitică;
  - contra convulsiilor : barbiturice cu durată scurtă de acțiune (cu prudență, pentru a nu agrava depresiunea respiratorie):
- tratament epurator (la nevoie): diureză forțată.

Toxicologie analitică

Izolare:

- prin metoda Stas-Otto, din soluții apoase alcalinizate cu NaOH, cu solvenți organici (preferabil diclormetan, cloroform, hexan); este necesară în prealabil hidroliza materialelor biologice pentru a elibera fenotiazina conjugată. Odată cu fenotiazele ca atare se extrag si metaboliții puțin polari. O parte din fenotiazine trece și în eterul acid;
- direct din urină, după alcalinizare:
- din sînge sau conținut gastric, după alcalinizare.

Identificare și dozare

1. Reacții de culoare

- direct din urină :

a) reacția Forrest (cu reactiv FPN): reactivul FPN se prepară din clorură ferică 5%, 5 ml, acid percloric 20%, 45 ml, acid nitric 50%, 50 ml. La 1 ml urină se adaugă 1 ml reactiv FPN. O culoare roz pînă la roșu-portocaliu indică prezența fenotiazinelor. Reacția este pozitivă și în cazul prezenței cantităților mari de salicilați, PAS, unele fenotiazine nepsihotrope (de ex.

acid metiazinic, antiinflamator) ca şi a pigmenţilor biliari, imdicanului, estrogenilor; există însă şi cazuri cînd reacţia Forrest este pozitivă chiar în absenţa substanţelor menţionate. Reacţia este utilă pentru "screening", rezultatul negativ permiţînd excluderea unei absorbţii de fenotiazine; este utilă de asemenea pentru controlul evacuării medicamentului prin spălături gastrice.

b) reacţia cu H_2SO_4 şi $FeCl_3$: la 1 ml urină se adaugă 1 ml reactiv compus din 8o ml H_2SO_4 1o% şi 2o ml soluţie clorură ferică 5%. O coloraţie roz spre violet este dată de diferitele fenotiazine, inclusiv clorpromazina şi promazina.

c) reacţie pentru tioridazina : la 1 ml urină se adaugă 1 ml reactiv compus din 98 ml H_2SO_4 3o % şi 2 ml $FeCl_3$ 5%. O culoare roz trecînd în roz-albăstrui (depinzînd de cantitatea de substanţă) indică prezenţa tiorodazinei.

- din rezidiile de la extragere:

a) reacţia cu chinhidronă şi acid fosforic: rezidiul sau extractul organic (de ex.diclormetanic) se tratează cu 1 ml soluţie 1o^{-3} M de chinhidronă (parabenzochinonă) şi 4 ml acid ortofosforic d=1,71. Faza acidă prezintă o culoare de la portocaliu-roşu la albastru-violet (în funcţie de derivatul fenotiazinic), fotometrabilă între 497 şi 636 nm, de ex.:

trifluoperazin	497	clorpromazin	527
tioproperazin	5o9	levopromazin	567
romergan	512	tioridazin	636,etc.

b) alte reacţii de culoare (tab.29)

2. Cromatografie (pe hîrtie şi în strat subţire);revelare prin: reactiv iodoplatinat şi verde de bromcrezol (cromatografie pe hîrtie), reactiv iodoplatinat acid,acid-sulfuric etanol,acid percloric, soluţie de parabenzochinonă în dicloretan şi expunere la vapori de HCl (cromatografie în strat subţire).

3. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r. (tab.3o)

---

tab.29. Reacții de culoare (după Clarke)

produsul	$H_2SO_4 + CH_2O$	molibdat de NH_4	vanadat de NH_4	reacția Vitali
romergan	purpur	violet-negru trece în purpur	verde, trece în purpur	purpur, trece în galben
romtiazin	purpur	verde, trece în purpur	verde, trece în purpur	purpur, trece în galben
clordelazin	purpur	violaceu, trece în purpur	verde, trece în purpur	purpur, trece în galben
levomepromazin	albastru-purpur	albastru-purpur	albastru-purpur	purpur, trece în galben
emetiral	albastru-purpur	albastru, trece în purpur	albastru, trece în purpur	purpur, trece în galben
trifluoperazin	roșu-purpur	rosu-brun	roșu-brun	purpur, trece în galben
tioproperazin	roșu	purpur-roșu	brun, trece în verde, apoi în purpur	purpur, trece în galben
torecan	roșu, trece în verde	albastru	verde, purpur(exces de reactiv), albastru(exces de fenotiazină)	albastru, trece în brun
flufenazin	roșu	brun, trece în roșu	brun	rosu, trece în galben
tioridazin	purpur-roșu, trece în albastru-verde	albastru-verde	albastru, trece în purpur	albastru-purpur, trece în galben-brun
neuleptil	roșu	purpur-intens	verde, trece în roșu	roșu-viu, trece în galben, apoi în brun deschi
haloperidol		cenușiu-albastru	–	–
droperidol		albastru-cenușiu-deschis	albastru-intens trece în verde	brun, trece în galben deschis

tab.3o.

Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

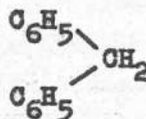
PRODUSUL	u.v. (maxime)							i.r. (în KBr)		
	apă	etanol	etanol: apă 1:1	H_2SO_4 o,1 N	H_2SO_4 o,o1 N	HCl o,1 N	HCl o,o1 N	A	B	C
romergan	-	-	252,3o1	-	-	-	249,3oo	757,1459	1222	-
romtiazin	251,3o1	-	255,3o3	252,3oo	-	-	-	1462	748	1254
clordelazin	-	-	-	255,3o7	-	-	-	1462	747	124o,14o2, 1561
levomepromazin	-	255,31o	-	-	-	251,3o2	-	146o	1446, 1587	1269
emetiral, maleat	-	257,312	-	-	-	-	-	-	-	-
trifluoperazin	-	-	-	-	-	-	256	11o6	1426	1316
tioproperazin	-	-	-	-	265,315	-	-	-	-	-
torecan, maleat	-	264,316	-	255,3o7	-	-	-	1356,1462	1568	-
flufenazin	-	-	-	-	265,3o6	-	-	1115,1425	1325	1142,1161
tioridazin	-	263,314	-	23o,263, 313	-	-	-	146o	14o2	75o
neuleptil	-	-	-	233,268	-	-	-	1464	736	811,1o66
haloperidol	-	-	-	22o,248	-	22o,244	-	832	1151	1217,1673
droperidol	-	-	-	-	-	-	-	1668	1591	1227

TRANCHILIZANTE

Structură chimică

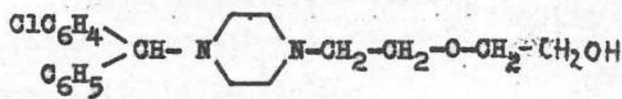
Din punct de vedere chimic se disting trei grupe de tranchilizante :

1. Derivaţi de difenilmetan



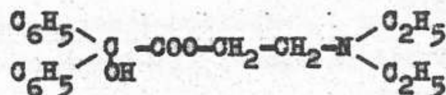
de exemplu :

a) Hidroxizina (Atarax, Vistaril), utilizat din 1956



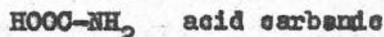
1(p.clordifenilmetil)-4[(2-hidroxietoxi)etil]piperazina

b) Benactizina (Suavitil, Parason, Capron, Phobex, Nutinal,Amizil Levanol):



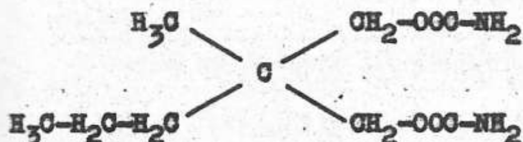
benzilat de 2-dimetil-aminoetil

2. Derivaţi carbonici (cu alcooli alifatici, de ex. propandiolul)



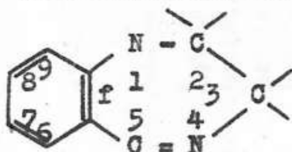
Reprezentantul cel mai important este:

a) Meprobamatul (Carbaxin, Equanil, Miltown, Procalmadiol,Andaxin, Meprolan, Sextran) a fost sintetizat în 1951 (Ludwig şi Piech) şi utilizat în 1956.



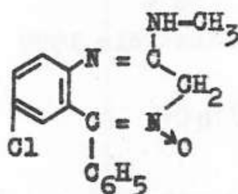
2-metil-2-n-propil-1,3 propandiol-dicarbamat

3. Benzo(f)diazepine 1,4



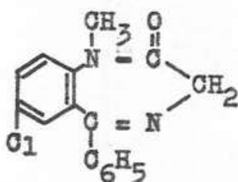
Cîţiva reprezentanţi :

a) Napoton (clordiazepoxid, Librium, Ansiolin, Equilibral, Lixin, Novosed, Phinial, Reliberan, Rilax, Viansin):



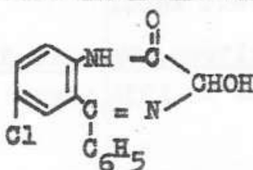
7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-benzo, 1,4-diazepin-4-oxid

b) Diazepam (Valium)



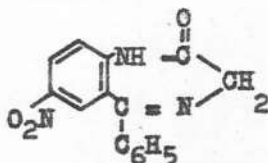
7-clor-1,2-dihidro-1-metil-5-fenil-3H-benzo, 1,4-diazepin-2-onă

c) Oxazepan (Serasta,Praxiten, Serax)



7-clor-1,2-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-3H-benzo-1,4-diazepin-2-onă.

d) Nitrazepam (Mogadon,Megadon) este folosit în special ca hipnotic.



7-nitro-1,2-dihidro-5-fenil-3H-benzo-1,4-diazepin-2-onă.

Proprietăţi fizico-chimice

Derivaţii difenilmetanului,sînt substanţe albe,cristaline, cu gust amar, solubile în apă.

Carbamaţii sînt substanţe albe,.cu miros slab şi gust amar. Au volatilitate destul de ridicată. Sînt stabili în mediu acid şi alcalin la rece, dar sînt saponificaţi la cald cu alcalii, după reacţia :

$$NH_2-COOR + KOH \longrightarrow R-OH + KOCN + H_2O$$



Benzodiazepinele sînt substanţe albe sau slab gălbui, cristaline. Au caracter bazic, mai puternic pentru napoton, slab pentru ceilalţi derivati.

Solubilitatea cîtorva tranchilizante este prezentată în tab.31.

tab.31. Solubilitatea unor tranchilizante (după Clarke)

produsul		apă	etanol	eter	cloroform
hidroxizin	hidroclor.	f.sol.	sol.	aproape ins.	sol.1/11
benactizin		1/7	1/22	insol.	
meprobamat		1/24o.	1/7	1/7o	
napoton	bază	f.sol.			
	hidroclor.	1/1o	1/4o	aproape ins.	aproape ins.
diazepam		ins.			uşor sol.
oxazepam		aproape ins.	sol.		sol.
nitrazepam		ins.	sol.	insol.	sol.

Etiologia intoxicaţiilor

Tranchilizantele sînt folosite mult, în scop de sinucidere, singure sau asociate cu alte medicamente sau toxice.Pot surveni de asemenea şi intoxicaţii accidentale.

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Tranchilizantele se absorb ușor din intestin; concentrația maximă în plasmă este atinsă la aproximativ 2 ore.

Derivații difenilmetanului sînt rapid metabolizați și excretați, rezultînd o acțiune de scurtă durată.

La carbamați , biotransformarea nu afectează funcția carbamat, foarte stabilă, ci catenele laterale: la meprobamat, propilul devine beta-hidroxipropil. In urină se regăsește 2o % din cantitatea ingerată, atît ca atare, cît și ca derivat beta-hidroxipropilic, liberi sau conjugați. Excreția este lentă.

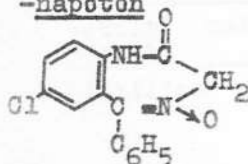
$$CH_3-\underset{OH}{CH}-CH_2-C\lt$$

La benzodiazepine, transformările metabolice interesează :

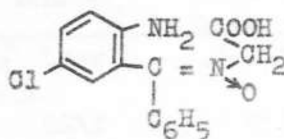
- substituenții de la C_2 și C_3
- substituentul de la N_1
- gruparea de la C_7

S-au pus în evidență metaboliții de la :

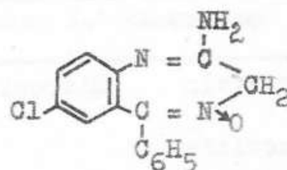
-napoton



7-clor-1,3-dihidro-5-fenil-3H-benzo-1,4-diazepin-2-onă-4-oxid (lactamă, activă farmacologic);

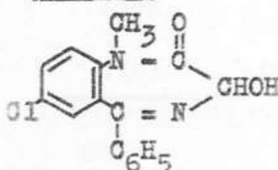


aminoacidul metabolitului precedent (lactamă deschisă, inactivă farmacologic)

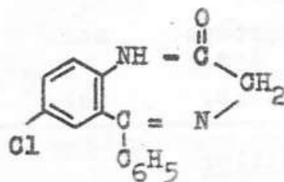


clordiazepoxid N-demetilat

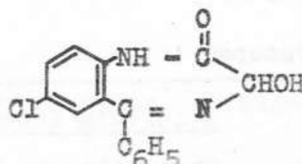
-diazepam



diazepam hidroxilat în C_3(1o% din total); activitate farmacologică egală cu a diazepamului



diazepam N-demetilat (1o% din total); activitate farmacologică mai mică decît a diazepamului



diazepam hidroxilat în C_3și N-demetilat (oxazepam)(3o% din total); activitate farmacologică mai mică decît a diazepam.

-oxazepam : nu este metabolizat, ci eliminat sub formă conjugată.

- nitrazepam: este rapid biotransformat, cu formare în majoritate a derivatului 7-amino şi 7-acetilamino.

Proprietăţi toxicologice.Mecanism de acţiune

Tranchilizantele (anxiolitice, ataractice) sînt depresante ale sistemului nervos central. Ele acţionează subcortical, la nivelul substanţei reticulate ascendente, ca si asupra hipotalamusului - deci la nivelul formaţiunilor responsabile de procesele de integrare a senzaţiilor şi de control al emoţiilor. Mecanismul intim al acţiunii pare a fi corelat cu capacitatea tranchilizantelor de a bloca transmiterea sinaptică colinergică la nivelul neuronilor centrali. Tranchilizantele reduc starea de tensiune psihică şi anxietatea. Somnul se instalează ca urmare a liniştirii subiectului, dar tranchilizantele (cu excepţia nitrazepamului) nu sînt hipnotice. De asemenea, ele potenţează efectul tuturor deprimantelor centrale, permiţînd reducerea dozelor acestora.

Tranchilizantele sînt utile în nevroze, nu însă şi în psihoze. Acţiunea spasmolitică a multor tranchilizante (diazepam) este folosită în tratamentul spasmelor musculaturii netede uterine şi bronşice. Acţiunea antispastică se exercită atît prin mecanism musculotrop (relaxarea fibrei musculare netede), cît şi vegetativ (suprimarea controlului tonic parasimpatic). In afara acestor indicaţii terapeutice, tranchilizantele sînt folosite în mod abuziv de subiecţi sănătoşi pentru reducerea traumelor psihice.

După acţiunea farmacologică, tranchilizantele se subdivid în :

1.Tranchilizante inhibitoare interneurale: la efectul tranchilizant se adaugă şi efectul de relaxare musculară.Ele sînt:
- derivati ai alcoolilor alifatici (de ex.meprobamatul,derivat al propan-diolului);
- derivaţi ai heterociclilor, conţinînd heptacicluri (benzodiazepine).

2. Tranchilizante <u>cu efecte neurovegetative:</u> **anticolinergici centrali.** Ele au nucleu benzidril substituit **direct** (hidroxizina) **sau indirect** (benactizina) cu o grupare azotată.

Toxicitatea tranchilizantelor este redusă (tab.32).

tab.32.

DL_{50} la unele tranchilizante - (după Clarke)

produsul		DL_{50} (mg/kg)	
hidroxizină	oral	șoarece	515
benactizină	i.p.	șoarece	100-130
	i.p.	șobolan	
diazepam	oral	cîine	1000
	oral	șoarece	700
	oral	șobolan	1200
nitrazepam	oral	șoarece	1800
	oral	șobolan	2000

Pentru meprobamat, doza minimă toxică este 4-6 g și doza minimă letală 15-20 g. In cazul derivațiilor difenilmetanului și benzdiazepinelor, diferența dintre doza terapeutică și doza toxică este destul de mare (tab.33).

tab.33.

Doze terapeutice și doze toxice la unele tranchilizante (după Frejaville)

produsul	doze terapeutice g	doze toxice (adult) g
meprobamat	0,4 - 1,6	4
benactizină	0,001 - 0,003	0,02
napoton	0,005 - 0,040	0,50
diazepam	0,005 - 0,060	0,50
oxazepam	0,005 - 0,060	0,50
nitrazepam	0,005 - 0,020	0,50

Principalele efecte secundare sînt :

Tulburări cardiovasculare și anume:

- hipotensiunea se datorește atît efectului sedativ asupra sistemului nervos central, cît și relaxării musculaturii netede a vaselor sanguine. De obicei hipotensiunea este moderată și fără consecințe pentru subiect; la aterosclerosii cerebrali însă, scăderea presiunii sanguine accentuează slaba irigație cerebrală, ducînd la accidente neurologice. De asemenea, în intoxicația acută, hipotensiunea poate provoca colaps și chiar insuficiență circulatorie acută.
- tahicardia, observată în special după tratament îndelungat cu benactizină, este datorită efectului parasimpaticolitic.

Tulburări hematologice, sînt cel mai frecvent întîlnite la meprobamat. Ele au mecanism alergic și/sau toxic și se manifestă prin : trombocitopenie, cu sau fără sindrom purpuric, leucopenie și anemie; aceasta din urmă este singura tulburare care, deși rar întîlnită, poate fi gravă din cauza caracterului aplastic.

Tulburări digestive: sînt de mică importanță, fiind mai marcate la unele tranchilizante.

- senzație de uscăciune a mucoasei (la benactizină) este datorită acțiunii parasimpaticolitice ;
- creșterea apetitului (la clordiazepoxid) este consecința efectului sedativ central ;
- diaree, grețuri, vărsături, provin din iritarea mucoasei intestinale, sau din contra, întîrzierea tranzitului intestinal, urmare a inhibării secrețiilor digestive și a motilității - toate apar numai după tratamente intensive sau de lungă durată.

Tulburări neuropsihice, mai frecvente după administrarea îndelungată sau în doze mari de clordiazepoxid, constau în:

- deprimarea activității fizice și psihice cu scăderea randamentului, somnolență, uneori incoordonarea motorie, prin exagerarea acțiunii sedative asupra SNC ;
- mult mai rar, apar, din contră, tulburările de tip excitativ (iritabilitate, etc.).

Tulburări de vedere, observate îndeosebi după tratament cu diazepam şi derivati de difenilmetan, sînt :
- cresterea tensiunii intraoculare : poate declanşa accidente grave la persoane cu glaucom şi se datoreşte acumulării umoare apoase prin dilataţia vaselor sanguine din iris, concomitent cu contracţia muşchiului radiar al acestuia ;
- tulburări de acomodare, prin paralizia muşchiului radiar al irisului, consecinţă a inhibării activităţii parasimpatice.

Manifestări cutanate (erupţii diferiţe, localizate sau generalizate) se produc prin mecanism alergic.

Potenţarea acţiunii deprimante a alcoolului, efect secundar bine cunoscut astăzi, contraindică absorbirea de alcool de către persoanele tratate cu tranchilizante.

Obişnuinţa, dependenta fizică, cumularea, sindromul de impregnare, sindromul de abstinenţă, sînt fenomene care apar în cazul tratamentelor îndelungate cu doze mari; intensităţile sînt diferite, în functie de natura tranchilizantului :
- obisnuinţa duce la creşterea treptată a dozelor şi este atribuită atît adaptării celulare la medicament, cît şi creşterii capacităţii de biotransformare, în special de glucurono-conjugare, ca urmare a stimulării activităţii metabolice hepatice;
- dependenţa fizică, corelată cu obişnuinţa, este necesitatea de a consuma continuu tranchilizante, pentru mentinerea tonusului fizic şi bunei dispozitii psihice ;
- cumularea, cu apariţia aceloraşi fenomene toxice ca şi în cazul supradozării, este consecinţa depăşirii capacităţii de biotransformare, şi a eliminării lente a tranchilizantelor;
- sindromul de impregnare observat mai mult după diazepam, constă în tulburări de coordonare a mişcărilor, mers ebrios, senzaţie de cedare a articulaţiilor genunchiului, fără ca examenul neurologic să indice date anormale. Aceste manifestări sînt legate de acţiunea relaxantă musculară, proprie tranchilizantelor şi în special diazepamului ;
- sindromul de abstinenţă apare la întreruperea bruscă a tratamentului şi constă din insomnie, nelinişte, iritabilitate sau

stări depresive, tremor al extremităților, tresăriri musculare, însoțite de scăderea apetitului.

Simptomatologie

In intoxicația acută cu meprobamat se observă somnolență, stare ebrioasă, hipotonie musculară, reflexele osteotendinoase scăzute, midriază; această stare poate fi urmată de comă, în general liniștită și puțin profundă, cu reflexe tendinoase și pupilare absente; se pot întîlni însă și faze de agitație. Apar uneori și leziuni dermatitice în zonele de frecare, care pot determina necroze tisulare.

Gravitatea comelor se clasifică în funcție de doză: come ușoare (4-12 g), medii (12-16 g) și grave (16-30 g)(Dimitriu). Riscul major în intoxicația acută este reprezentat de tulburările circulatorii, uneori mortale. Ele se produc și în intoxicațiile plurimedicamentoase, în care tranchilizantul nu are rolul decisiv. Aceste tulburări sînt : colaps prin hipotensiune datorită vasodilatației arteriolare, sau insuficiență circulatorie acută prin hipotensiune prelungită, prin mecanisme asociate și însoțită de tahicardie, cianoză, hipotermie și oligurie.

Mortalitatea este de 2-3 % din cazuri, convalescența este lungă și pot persista tulburări de comportament de tip bradipsihic.

Simptomatologia este asemănătoare în intoxicația acută cu derivați de difenilmetan, dar se adaugă manifestări digestive și uscăciunea mucoasei bucale; accidentele sînt de asemenea reprezentate de insuficiență respiratorie acută.

Intoxicația cu benzdiazepine este mai puțin gravă, iar accidentele cardiorespiratorii absente. Mortalitatea este nulă dacă benzdiazepinele nu au fost asociate cu alte medicamente (barbiturice) sau toxice (alcool).

Tratament

In intoxicația acută tratamentul constă din:
- spălături gastrice sau ingerare de lapte, apă, etc.; purgativ salin; în caz de comă, intubație intratraheală ;

- eventual respirația artificială (deprimare respiratorie) ;
- administrare de amine vasopresoare (contra hipotensiunii);
- soluții de glucoză 2-3 l/24 ore (cînd funcția renală este integră);
- tratamentul insuficienței respiratorii și circulatorii acute;
- reechilibrare hidroelectrolitică.

Toxicologie analitică

Izolare

- derivați de difenilmetan: din soluții apoase alcaline cu solvenți organici;
- derivați carbamici: din soluții apoase acide, neutre sau alcaline, cu solvenți organici:
- derivați benzodiazepinici: din soluții apoase alcaline (Napoton) sau alcaline și acide (Diazepam). In prealabil se execută hidroliză acidă pentru desfacerea compușilor conjugați, ca și pentru ruperea ciclului diazepinic, cu eliberarea grupării aminice aromatice.

Solvenții organici utilizați sînt: eter, diclormetan, cloroform, dicloretan, tetraclorura de carbon.

Identificare

1. Reacții de culoare

- Benactizina: a) $H_2SO_4 + CH_2O$: culoare portocalie, care trece în verde, apoi în albastru.

b) molibdat de amoniu: culoare portocalie, trece în brun-oliv.

- Meprobamat: a) reacția cu aldehide (sau cetone) și un deshidratant: ca toți carbamații primari, meprobamatul se combină cu gruparea carbonil în prezența unui deshidratant (H_2SO_4, $AlCl_3$, $SbCl_3$, anhidrida acetică) dînd un produs colorat :



$$2\ R\text{-}OOC\text{-}NH_2 + O{=}C\begin{matrix}\diagup H\\ \diagdown R'\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}R\text{-}OOC\text{-}NH\\ R\text{-}OOC\text{-}NH\end{matrix}\!\!>C<\!\!\begin{matrix}H\\ R'\end{matrix} + H_2O$$

De exemplu :

- furfural + H_2SO_4 : culoare roșie

- PABA + H_2SO_4 : culoare galbenă trece în roşu; este interferată de fenotiazine, alcaloizi heterociclici (în special Rauwolfia), pigmenţi biliari, etc. Pentru evitarea interferenţelor se utilizează proprietatea meprobamatului de a fi extractibil cu cloroform, atît în mediu acid, cît şi alcalin. Se execută o primă extracţie din mediul biologic alcalinizat, cînd sînt îndepărtaţi acizii organici (salicilic, barbituric, etc.); în faza a doua, stratul cloroformic este epuizat cu apă acidulată, cînd sînt extraşi aproape în totalitate fenotiazinele şi rezerpina. Îndepărtarea completă a fenotiazinelor se realizează prin adsorbţie pe Al_2O_3.
- hidrochinonă + H_2SO_4 : culoare roşie
- PABA + $AlCl_3$ (reacţia Bourdon-Nicaise): culoare roz
- PABA + $SbCl_3$ (reacţia Ludwig-Hoffmann): culoare roz

b) reacţia de fluorescenţă : prin încălzire pe BM timp de 10 min. cu H_2SO_4 conc. se obţine o fluorescenţă albă-verzuie în lumina Wood.

c) reacţia de clorură de cobalt: prin hidroliză cu KOH alcoolic, 10 min. pe BM şi tratare cu acid acetic glacial si clorură de cobalt în alcool absolut, se obţine o culoare violacee.

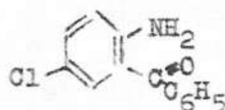
- Napoton

a) H_2SO_4 + CH_2O : culoare galbenă

b) molibdat de amoniu : culoare portocalie ştearsă

c) reacţia Vitali : culoare slab brun-slab galben

d) reacţia Bratton-Marshall : prin hidroliză acidă, se rupe ciclul diazepinic, cu formare de 2-amino-5 clorbenzofenonă, care se extrage cu solvenţi organici în mediu alcalin. Produsul extras, avînd grupare aminică aromatică, este diazotat şi cuplat cu NED, cînd se obţine o coloraţie roz.



e) reacţia Pelzer: se foloseşte acelaşi principiu, dar se cuplează cu alfa-naftol; se obţine o coloraţie roz, care se extrage în benzen, apoi se tratează cu acid tricloracetic şi se

citește extincția la 492 nm.

- Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam:

a) reacția Bratton-Marshall : culoare roz

b) reacția Pelzer : culoare roz

2. Cromatografie (pe hîrtie și în strat subțire): revelare prin :

- reactiv iodoplatinat (hidroxizină, benactizină, napoton, diazepam);
- verde de bromcrezol (benactizină, napoton, diazepam) ;
- furfural și HCl sau H_2SO_4 (reacția Zângales)(pentru meprobamat)

3. Spectrofotometrie în u.v. și i.r. (- tab.34)

Dozare

- derivați de difenilmetan

- Hidroxizină : se tratează rezidiul cu 10 ml H_2SO_4 conc., se încălzește 15 min.pe BM și după răcire se citește culoarea albastră la 464 nm.

- Benactizină: se tratează cu clorhidrat de hidroxilamină, care transformă gruparea COO — în acid hidroxaminic; acesta este tratat cu clorură ferică în mediu acid, cînd se obține culoarea roșie, fotometrabilă la 500 nm.

- derivați carbamici (meprobamat):

a) metode fotocolorimetrice: metoda Bourdon-Nicaise (citire la 540 nm) și metoda Ludwig-Hoffmann (citire la 550 nm).

b) metoda spectrofotometrică

- derivați benzodiazepinici:

a) metode fotocolorimetrice : metoda Bratton-Marshall citire la 550 nm) și metoda Pelzer (citire la 492 nm).

b) metoda spectrofotometrică : după extragere în HCl, se măsoară absorbția în u.v. sau i.r. la lungimile de undă respective (tab.34).

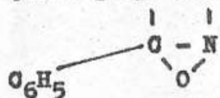
c) metoda fluorimetrică (metoda Randall) pentru napoton: prin hidroliză moderată, nu se rupe nucleul benzodiazepinic, ci are loc o regrupare a structurii ciclice, cu formare de lactamă,

tab. 34.

Spectrofotometria în u.v. şi i.r.

produsul	u.v. (maxime)					i.r. (în KBr)		
	etanol	H_2SO_4 o,1 N	HCl o,1 N	HCl 2 N	NaOH o,1 N	A	B	C
hidroxizina		232,257, 263,269				1o82,113o	1oo5	
benactizina	252,258, 265	252,258, 264				795,1723	1231	1o54
meprobamat						1688	1o69	14o8
napoton bază		245,3o6			243,26o	1625	1458	76o
napoton hidroch.			246,3o8					
diazepam		241,284, 359		242,287		1581	1484	1313
oxazepam	23o,315					1687	17o6	639,83o
nitrazepam	218,26o	277				1352,1692	7o2,1615	

aceasta sub influenţa luminii şi a mediului alcalin,îşi rearanjează gruparea N→O într-un izomer 4-5 epozid, fluorescent (excitaţie la 38o nm,emisie la 48o nm).



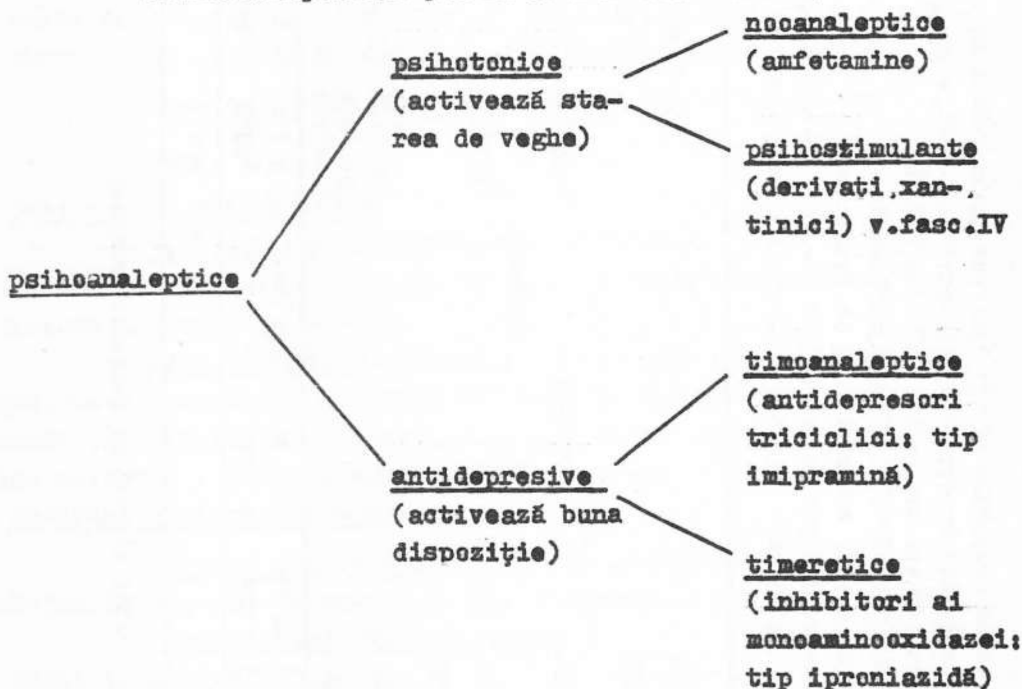
d) <u>cromatografie pe hîrtie,în strat subţire</u> şi <u>în fază gazoasă</u>; ultima are sensibilitatea de 1oo mcg/1 ml sînge, permiţînd atît studiile de repartizare în organism ~~în organism~~ în timpul tratamentului, cît şi urmărirea metabolizării.

NOOANALEPTICE (AMFETAMINE)

Definiţii, clasificare

Nooanalapticele (amfetaminele) fac parte din psihoanaleptice, medicamente care stimulează activitatea sistemului nervos central (analeptic = recuperare).

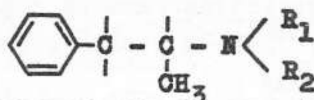
Psihoanalepticele pot fi astfel clasificate:



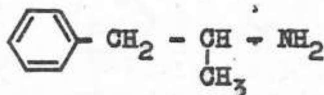
Nooanalepticele sînt substanţe caracterizate prin excitarea activităţii cerebrale, stimularea capacităţii de muncă şi reducerea perioadei de somn, însoţite de un sentiment plăcut de bună dispoziţie (acţiune psihotropă) şi de asemenea prin capacitatea de a induce scădere ponderală (acţiune anorexigenă).

Structură chimică

Scheletul amfetaminelor este fenilizopropil-amină :



Amfetamina, primul compus din această serie, a fost sintetizată pentru prima dată de Edeleanu (1887), însă numai în 1933 i s-au pus în valoare proprietățile farmacodinamice.

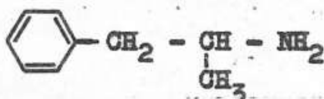


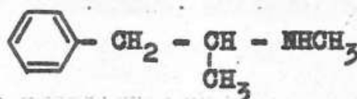
Amfetaminele sînt clasificate, în funcție de predominența acțiunii psihotonice sau anorexigene, în două mari categorii :
- amfetamine psihotonice ("amine de trezire")
- amfetamine anorexigene

1. <u>Amfetamine psihotonice ("amine de trezire")</u>

a) <u>amfetamine cu funcția amino liberă</u>

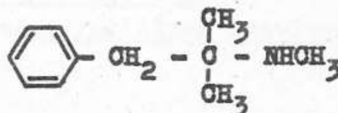
- amfetamina racemică: - sulfat (Benzedrina, Aktedron, Psicholon, Ortedrin, Phenedrin);
  - fosfat
  - acetilsalicilat (Coridron)
- amfetamina dextrogiră (dexamfetamină): - sulfat (Dexamfetamină, Dexedrină, Dexten)
  - fosfat
  - tartrat (Maxitol)
- amfetamina levogiră: predomină acțiunea cardiovasculară, dar fiind toxică nu este întrebuințată în terapeutică.



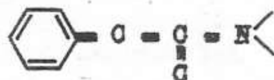


b) <u>amfetamine cu funcția amino-metilată</u> †

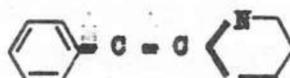
- metamfetamină racemică
- metamfetamină dextrogiră : clorhidrat (Metedrină, Tonedron, Pervitin, Isofen),
- mefentermina : sulfat (Wyamina).



c) amfetamine heterociclice (azotul aminat, uneori și carbonul 2 și 1 sînt incluși într-un ciclu) păstrîndu-se însă scheletul fenilizopropil-aminic :



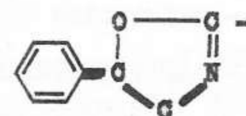
- derivați piperidinici, de forma :



- derivați pirolidinici, de forma :



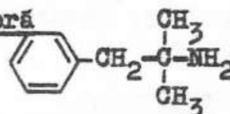
- derivati oxazolinici; de forma :



2. Amfetamine anorexigene

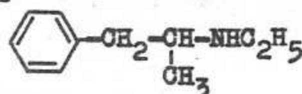
a) amfetamine cu funcția amine liberă

- fenil-ter-butilamină (Fentermin, Linyl, Ionnamin, Duromin, Wilpo)

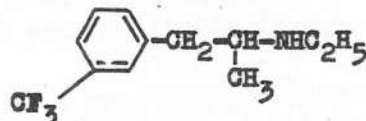


b) amfetamine cu funcția amino-metilată

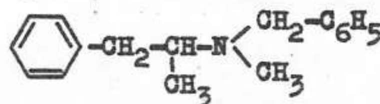
- etamfetamina (Adipartol)



- fenfluramina (Ponderal)

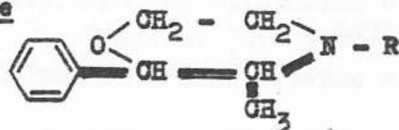


- benzfetamina : hidrat (Didrex)



c) amfetamina heterociclice

- derivați morfolinici de forma :



de exemplu :

- fenmetrazin : clorhidrat (Preludin) R = H
- fendimetrazin: tartrat (Plegin,Dietrol) R = CH_3
- fenbutrazat (Califon) R = $CH_2-CH_2-OOC-CH(C_6H_5)_2$

Proprietăţi fizico-chimice

Amfetamina bază este un lichid volatil, care se evaporă rapid, atît sub formă de bază, cît şi de carbonat (în contact cu CO_2 din atmosferă). Sub această formă a fost un timp folosită ca decongestionant al mucoasei nazale (pe cale inhalatorie) pentru acţiunea să valcdilatatoare locală; ulterior a fost înlocuită cu alte preparate, din cauza abuzurilor şi accidentelor toxice generate. Pentru administrare pe cale generală se utilizează săruri ale amfetaminei, substanţe solide nevolatile.

Solubilitatea unor nooanaleptice este prezentată în tab. 35.

tab.35. Solubilitatea unor amfetamine
(după Clarke)

derivatul	apă	etanol	eter	cloroform
amfetamina racemică bază	1/50	uşor sol.	uşor sol.	uşor sol.
amfetamina racemică sulfat	1/9	1/515	insol.	insol.
amfetamina racemică fosfat	uşor sol.	greu sol.	aproape insol.	aproape insol.
amfetamina dextro. sulfat	1/9	1/800	insol.	-
amfetamina dextro. fosfat	1/20	greu sol.	insol.	insol.
metamfetamina dextro.clorh.	1/2	1/4	aproape insol.	1/5
mefentermina bază	insol.	sol.	sol.	-
benzfetamina hidroclor.	sol.	-	-	-
fenmetrazin hidroclor.	1/1	1/2	greu sol.	1/2
fendimetrazin hidroclor.	sol.	sol.	-	-

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile acute provin din supradozare terapeutică sau ingerare în scop de sinucidere.

Administrarea prelungită și abuzivă duce la dependență psihică.

Absorbție, metabolizare, eliminare

Amfetaminele sînt ușor absorbite din tractul gastrointestinal (aproape în întregime în intestinul subțire) și din locurile de administrare parenterală.

Structura chimică le conferă stabilitate atît față de sucul gastric cît și față de procesele de biotransformare, încît aproximativ 1/2 din cantitatea absorbită este eliminată ca atare. Proporția de amfetamină eliminată este cu atît mai mare, cu cît pH-ul urinar este mai acid. Pe de altă parte, durata de acțiune a medicamentului este mare, căci după 48 ore se mai găsește încă în organism 1/2 din doza ingerată,

Dintre metaboliți, cel mai important este produsul de desaminare oxidativă a grupării propilamină, cu formare intermediară a unei funcții cetonă sau alcool terțiar, oxidat apoi la acid benzoic și în final conjugat cu glicocol.

Eliminarea urinară (după absorbție per os) este maximă între 2 și 4 ore și durează de obicei 48 ore; ritmul eliminării crește cu scăderea ph-ului.

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Amfetaminele sînt caracterizate prin trei acțiuni principale:

- psihotonică
- anorexigenă
- simpaticomimetică

- acțiunea psihotonică este exercitată prin intermediul formației reticulate activatoare ascendente, care intervine în controlul stării de veghe a cortexului. Se consideră că amfetaminele ar acționa indirect asupra receptorilor prin două mecanisme (separat sau simultan);

- eliberarea catecolaminelor (în special a noradrenalinei) din granulele de stocaj, iar acestea acționează apoi asupra receptorilor;

- inhibarea "recaptării" (fenomen datorită căruia o

o parte din noradrenalină este reincorporată sub formă inactivă în granule de stocaj (fig.6) cap."antidepresive").

In acest mod crește cantitatea de noradrenalină disponibilă la nivelul receptorilor.

Acțiunea psihotonică este foarte intensă la amfetamină și derivații aciclici și mai slabă la derivații piperidinici și pirolidinici; derivații oxazolinici (cărora le lipsește CH_3 în poz.2) au efect mai lent și mai prelungit. Dintre amfetaminele anorexigene, derivații de fenmetrazin conservă acțiune psihotropă destul de marcată.

- actiunea anorexigenă este rezultatul actiunii directe asupra hipotalamusului, prin deprimarea centrului sațietății, deci a apetitului; se adaugă efectul psihoanaleptic, care dă subiectului senzație de forță, permițîndu-i să accepte un regim alimentar restrictiv.

Amfetamina posedă acțiunea anorexigenă cea mai intensă, derivații anorexigeni propriu ziși au efect de inhibare a apetitului mai redus, dar sînt mai puțin toxici decît amfetamina.

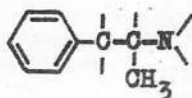
- acțiunea simpaticomimetică este rezultatul acțiunii indirecte a amfetaminelor, prin eliberarea catecolaminelor din granulele de stocaj, care sînt disponibile apoi la nivelul receptorilor.

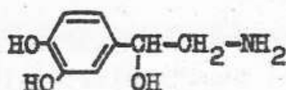
Acțiunea simpaticomimetică este destul de marcată la "amfetaminele de trezire" cu catenă laterală alifatică și mai slabă la amfetaminele heterociclice și anorexigene (cu excepția fenmetrazinelor).

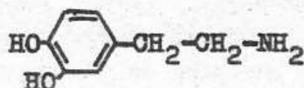
De fapt, aceste trei acțiuni de bază nu pot fi disociate și s-a căutat zădarnic să se sintetizeze :

- psihotonice fără acțiune simpaticomimetică și în special fără capacitatea de a genera toxicomanii ;
- anorexigene fără acțiune simpaticomimetică și psihotonică.

Efectul psihotrop și simpaticomimetic este strîns legat de structura amfetaminelor. Dacă se compară aceasta cu structurile noradrenalinei și dopaminei (amine simpaticomimetice) se observă :







amfetamină noradrenalină dopamină

- prin pierderea hidroxililor fenolici şi alcoolici, amfetaminele devin lipofile; ori, aminele hidrofile (noradrenalina, dopamina) intervin pe SNA ca simpaticomimetice directe şi pe SNC ca depresori, pe cînd aminele lipofile (amfetamina) acţionează pe SNA ca simpaticomimetic indirect, iar pe SNC ca stimulant ;
- prin introducerea unui metil în C_2, acţiunea stimulentă asupra SNC creşte (acelaşi fenomen se observă şi la efedrină); în plus, C_2 devine asimetric, iar izomerii optici pot avea efecte psihotrope cantitativ diferite (în ordine descrescîndă a activităţii neurostimulante: forma racemică, dextrogiră şi levogiră).

In ansamblu, amfetaminelor au activitate stimulantă asupra SNC mai marcată decît a catecolaminelor (noradrenalina şi dopamina), dar acţiunea simpaticomimetică este mai slabă decît a acestora - ambele efecte fiind legate de structurile moleculare.

Pentru a potenţa acţiunea centrală şi a corecta unele efecte secundare adverse, amfetaminele sînt folosite asociate cu alte medicamente, sub formă de :
ortenal (amfetamină + fenobarbital); "dopamină" (benzedrină + cafeină, gluconat de calciu, cola, fosfat tricalcic); maxiton glutamic (maxitol + acid glutamic), etc.

Dacă în doză unică şi terapeutică amfetaminele se comportă ca nooanaleptice, în doze mari şi repetate ele acţionează asemănător psihodislepticelor stupefiante.

Toxicitatea amfetaminei a fost semnalată încă din 1937, cu ocazia unor tentative de sinucidere. Doza toxică este greu de apreciat, subiecţii prezentînd o mare sensibilitate individuală.

In tab.36 sînt prezentate dozele terapeutice şi DL_{50} pentru unele amfetamine.

tab.36 Doze terapeutice şi DL_{50} pentru unele amfetamine (după Clarke)

derivatul	doza terapeutică mg/zi	DL_{50} mg/kg		
amfetamina racemică	pînă la 2o	şoarece iepure	oral oral	22 85
amfetamina dextrogiră	pînă la 3o	şobolan	oral	36
metamfetamină dextro.	pînă la 15	-	-	-
mefentermină	-	şoarece şobolan	i.p. oral	89 124
fenil-ter-butilamina	pînă la 3o	şoarece	oral	151
benzfetamina	pînă la 15o	şoarece	i.p.	1oo-12o
fenmetrazin	pînă la 75	-	-	-
fendimetrazin	pînă la 2oo	-	-	-

Unele efecte observate în tratamentele cu amfetamine sînt considerate fie acţiuni principale, fie efecte secundare adverse, în funcţie de scopul pentru care a fost instituit tratamentul.

Tulburările digestive sînt :

- senzaţia de uscăciune a mucoasei bucofaringiene, cu dificultate de deglutitie, datorită probabil scăderii secreţiei glandelor salivare;
- perceperea unui gust amar, prin eliminarea unor mici cantităţi de amfetamină prin salivă;
- scăderea apetitului este considerat efect secundar advers numai în cazul administrării amfetaminei ca stimulant al SNC (în tratamentul obezităţii, inapetenţa constituie acţiunea principală pentru care se dă medicamentul). Scăderea apetitului este rezultanta următorilor factori : acţiunea stimulantă asupra SNC ; scăderea acuităţii gustative (şi olfactive) pentru unele alimente; inhibarea reacţiilor de tip parasimpatic, care intervin la ingerarea alimentelor; reducerea secreţiei salivare;
- greţuri, vărsături, dureri abdominale, senzaţie de balonare,

accelerarea sau întîrzierea tranzitului intestinal, prin acțiune stimulantă sau inhibantă directă asupra musculaturii digestive.

Tulburările cardiovasculare apar mai frecvent la doze mari :

- modificări de tensiune :
  - hipertensiunea constituie o acțiune principală, pentru care medicamentul este administrat în corectarea diferitelor forme de hipotensiune; în tratamentul anorexigen și stimulant însă, hipertensiunea este un efect secundar advers, care poate da accidente la aterosclerotici și hipertensivi ;
  - hipotensiunea (pînă la prăbușire tensională) poare apărea după administrare prelungită de doze mari; ea este consecința scăderii sau suprimării controlului tonic al aparatului vascular, determinată de amfetamine. Este de menționat că pentru efectele cardiovasculare (spre deosebire de efectele anorexigene si stimulante centrale) nu se instalează obișnuință.
- tahicardia și aritmia extrasistolică nu au importanță decît la insuficienții cardiaci sau cu tulburări de ritm. Mecanismul de producere este dublu:
  - potențarea acțiunii cardiovasculare a catecolaminelor, cu vasoconstricție, datorită faptului că amfetaminele sînt simpaticomimetice ;
  - atimularea centrului vasomotor bulbar.
- bradicardia poate rezulta prin stimularea nucleului bulbar al vagului.

Manifestările neuropsihice sînt exagerarea acțiunii stimulant nervoase pentru care "aminele de trezire" sînt folosite în terapeutică :

- euforia, scăderea senzației de oboseală și somn, creșterea activității psihice si fizice sînt efectele obișnuite ale amfetaminelor; trebuie însă ținut seama de faptul că, pe de o parte, după faza de excitare urmează o stare de depresiune nervoasă ,

iar pe de altă parte, că există un decalaj între stimularea intensă a proceselor psihice şi stimularea mai moderată a capacităţii de muncă, rezultînd un randament puţin eficient. De asemenea, dacă starea de euforie este prea manifestă, subiecţii recurg pentru "calmare" la barbiturice şi alcool, care de fapt potenţează efectele amfetaminelor ;
- astenia, stările depresive, rezultă din epuizarea celulei nervoase care urmează după stimularea ei; accidentele pot fi de gravitate diferită, de la cefalee, insomnie, anxietate, iritabilitate, pînă la halucinaţii şi delir, cu convulsii tonico-clonice, comă şi moarte. Se citează morţi subite la persoane care au primit doze mari pentru menţinea unui randament crescut în performanţe sportive,etc. cînd stimularea central-nervoasă a fost urmată de prăbuşirea totală. La examenul anatomopatologic s-au constatat hemoragii cerebrale.

Alte efecte secundare sînt : dificultăţi de micţiune, prin creşterea tonicităţii sfincterului şi relaxarea muşchilor vezicali; creşterea temperaturii; hipersecreţia glandelor sudoripare, etc.

Obişnuinţa, se instalează numai pentru efectele anorexigene şi stimulant-nervoase, ceea ce necesită administrarea de doze crescînde, fapt care creşte numărul accidentelor terapeutice: pentru efectele cardiovasculare şi pentru unele manifestări neuropsihice (insomnie, agitaţie, halucinaţii) nu se instalează obişnuinţă. Obisnuinţa se formează lent, dar cantităţile cu care se obişnuieşte organismul ajung pînă la de 1o ori doza terapeutică.

Dependenţă, sindrom de abstinenţă. Incă din 1937 s-a recunoscut că, treptat, subiectul nu mai poate renunţa la starea de stimulare dată de amfetamine, ducînd la o veritabilă toxicomanie, sub formă de dependenţă psihică. Subiectul trece de la administrarea pe cale bucală, la administrarea parenterală (s.c. sau chiar i.v.). Toxicomania la amfetamine s-a accentuat în timpul celui de al doilea război mondial, cînd, în lipsa stupefiantelor zise "majore" (morfina, heroina) s-a folosit amfetamina ca stupefiant "de schimb", de obicei în asociaţie cu alcool şi tranchili-

zante.

Deoarece amfetaminele nu dau dependenţă fizică, încetarea bruscă nu dă loc la un adevărat sindrom de abstinenţă, totuşi se observă o stare de depresiune fizică şi psihică, putînd duce uneori la sinucidere. Tratamentul necesitat este mai mult psihoterapic decît somatic.

Pericolul la toxicomanie este intens la amfetamină şi redus la amfetamine heterociclice (practic absent la oxazolinice) şi amfetamine anorexigene.

Dopaj (dopping). In mod obişnuit, senzaţia de oboseală apărută după orice efort fizic sau intelectual prelungit, incită subiectul să se menajeze şi uneori chiar să-şi întrerupă activitatea. Amfetaminele înlătură în mod artificial senzaţia de oboseală şi implicit elimină semnalul de alarmă, care indică necesitatea de a se odihni. Oboseala este însă numai mascată şi ea apare apoi crescută, ceea ce determină pe subiect să-şi administreze o nouă doză de amfetamină. Intr-adevăr, în afara indicaţiilor terapeutice (combaterea efectului depresor al antiepilepticelor şi tratarea unor tipuri de psihastenii), amfetaminele psihotonice sînt folosite uneori în mod abuziv, de persoanele sănătoase, pentru a le ajuta să depăşească un efort fizic sau intelectual - ceea ce se cuprinde în noţiunea de dopaj ("dopping").

Dopajul s-ar putea defini ca întrebuinţarea mijloacelor sau a substanţelor, naturale sau sintetice, capabile să crească performanţele în vederea unei competiţii fizice sau intelectuale.

Preocuparea creşterii performanţelor - iniţial sportive, mai tîrziu intelectuale - datează încă din antichitate (primii concurenţi olimpici, sec.III î.e.n.).

In epoca modernă, dopajul începe după 1850; substanţele folosite sînt cafeină, zahăr înmuiat în eter, băuturi alcoolice, stricnină, oxigen şi chiar nitroglicerină. In 1886 a apărut primul caz mortal, al unui ciclist dopat de managerul său. Primele rapoarte despre dopaj apar în 1908, iar termenul a intrat în circulaţie în 1933; tot de atunci datează şi termenul de "antidoping" (substanţe folosite pentru a scădea performanţele

adversarului. Deosebit de discutat a fost dopajul la caii de curse, unde se puteau pierde şi cîştiga sume mari la pariuri. In 1934 a fost introdusă benzedrina, apoi pervitina şi metedrina, întrebuinţate de armată în timpul celui de al doilea război mondial - în zboruri de noapte, marşuri lungi, operaţii de rezistenţă. După 195o, cazurile de dopaj la sporturi se înmulţesc, încît mai multe state au legiferat măsuri restrictive, iniţiind controlul "antidoping", considerat că aduce prejudicii eticii sportive şi de asemenea integrităţii fizice şi psihice a concurentului.

Dintre numeroşii agenţi utilizaţi la dopare (tab.37)

tab.37. Agenţi folosiţi pentru dopaj (după Noirfalise)

I. Agenţi chimici

1. Hormoni şi substanţe hormonoide: androgeni, estrogeni şi progestativi, cortico-şi medulosuprarenali, insulină, hormoni hipofizari, tiroxină.
2. Vitamine, agenţi de metabolism, acid ascorbic, tiamină, aminoacizi, zaharuri, săruri minerale,etc.
3. Stimulanţi respiratori şi cardiovasculari: analeptice respiratorii, bronhodilatatori,cardiotonici,analeptice cardiace, vasoconstrictori, vasodilatatori.
4. Psihoanaleptice: a)psihostimulanţi, camfor şi succedanee, cocaină, metilxantină,fenilamine (amfetamine,efedrină),amfetamine heterociclice (piperidinice), b)antidepresivi, inhibitori MAO, dibenzidiazepine.
5. Psiholeptice: alcool etilic, narcotice (naturale şi sintetice), sedative-hipnotice (barbiturice şi nebarbiturice), neuroleptice,tranchilizante minore.
6. Alte substanţe: laxative, diuretice, vomitive, placebo.

II. Agenţi fizici

1. Termoterapie, 2.Electroterapie. 3. Mecanoterapie.

III. Agenţi psihici

cele mai active s-au dovedit amfetaminele (benzedrina, maxitolul, metamfetamina, amfetaminele piperidinice) prin proprietățile lor deosebite nooanaleptice; mult mai puțin întrebuințate sînt tranchilizantele, pentru moderarea stării de hiperexcitabilitate înaintea competiției.

Simptomatologie

In intoxicația acută cu "amine de trezire" se observă fenomene :

- neurologice : hiperexcitabilitate, insomnie, logoree, iritabilitate, tremor, uneori halucinații, disartrie, midriază, contracturi spasmodice, urmate de colaps cardiovascular, sincopă și comă (hipertermică si convulsivă). In cazurile recuperabile, hiperexcitabilitatea este urmată de depresiune cu astenie ;
- cardiovasculare : palpitații, tahicardie, dureri precordiale, creșterea, apoi prăbușirea tensiunii arteriale ;
- gastrointestinale : uscarea mucoasei bucofaringiene, grețuri, anorexie, diaree, dureri abdominale ;
- cutanate : urticarie, eczemă.

Intoxicația cronică se manifestă prin :

- în prima perioadă : agitație psihomotorie, impresie de creșterea forțelor fizice, a muncii intelectuale (ideație, memorie, luciditate), de anulare a oboselii; nu se resimte intens euforia caracteristică heroinei și morfinei ;
- în perioada următoare (dacă administrarea continuă): starea generală tulburată (inapetență, pierdere ponderală, sete intensă, palpitații, anxietate), agitație psihomotorie intensă, delir, convulsii, halucinații, tendință la comiterea actelor antisociale.

Intoxicația acută cu amfetamine anorexigene, deși mult mai puțin toxice, la administrare masivă se observă :
- tulburări nervoase (insomnie, confuzie, midriază, mai rar convulsii ;
- tulburări cardiovasculare (moderate): hipertensiune, tahicardie;
- hipertermie cu deshidratare (periculoasă la copii).

Tratament

- spălături stomacale, purgativ salin ;
- tratament simptomatic :
  - contra convulsiilor: barbiturice cu durată scurtă de acţiune ;
  - prevenirea edemului pulmonar ;
  - moderarea hipertensiunii.
- tratament epurator :
  - diureză abundentă, eventual epuraţia extrarenală.

Toxicologie analitică

Izolare:

- din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici ;
- amfetaminele fiind volatile, pot fi izolate şi prin antrenare cu vapori de apă din soluţii alcalinizate cu NaOH; din distilat se extrag apoi cu cloroform sau dicloretan. Solventul organic se îndepărtează după tratarea soluţiei cu H_2SO_4 o,1 N pentru a se evita pierderea prin volatilizare.

Identificare

1. Reacţii de culoare :

a) Reacţia Marquis. In cazul cantităţilor mari, 5o ml urină se acidifică cu HCl şi se extrage cu 3o ml eter (care se îndepărtează). Urina este alcalinizată la pH 1o cu NH_4OH şi extrasă de 2 ori cu cîte 5o ml cloroform sau eter. Extractele reunite sînt spălate, filtrate şi după adaus de 1 pic. HCl o,1 N, evaporate la o,5 ml (nu la sicitate). Concentratul este spotat pe hîrtie de filtru impregnată cu citrat de sodiu, uscată şi apoi tratată cu reactiv Marquis: în prezenţa amfetaminelor se dezvoltă o culoare portocalie virînd la brun, Rezultatul trebuie confirmat prin CSS sau cromatografie gazoasă. In cazul cantităţilor mici, 5o ml urină (sau mai mult dacă este diluată) se alcalinizează cu NaOH, apoi supusă la antrenare cu vapori şi cules în 5 ml HCl o,5 N; 1o ml distilat acidifiat este neutralizat cu NaOH şi extras cu cloroform sau eter, apoi se procedează ca mai sus.

b) <u>Reacţia Pesez</u> : extractul amfetaminic este tratat cu 2 ml soluţie de anhidridă acetică 2 % în dicloretan; după menţinere la întuneric 1o min. se adaugă o,25 ml soluţie de cloranil (tetraclor-p-benzochinonă) 10^{-3} M în dicloretan. Aminele alifatice secundare sau aril-alchil-aminele secundare dezvoltă după 3o min. o culoare albastră-verde sau albastră, fotometrabilă între 36o şi 38o nm. Reacţia este dată şi de aminele alifatice primare, dar este mai puţin sensibilă.

2. <u>Cromatografie</u> (pe hîrtie şi în strat subţire) : revelare prin pulverizare cu : verde de bromcrezol, reactiv Maquis, iodoplatinat, ninhidrină, p-nitroanilină-NaOH (diazotare).

3. <u>Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.</u> (tab.38).

tab.38. <u>Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.</u>

produsul	u.v. (maxime)		i.r.(în KBr)		
	H_2SO_4 o,1 N	HCl o,o1 N	A	B	C
benzedrin	251,257,263		695	737	1453
dexamfetamina	252,257,263		1118	1495	1582
pervitin	251,257,263		747	698	1475
mefentermin	247,252,264		1111	711	696,1394
fentermin	252,257,264, 281				
benzfetamin	253,258,263, 268				
fenmetrazin		25o,256,261, 267	1o83	695,757	
fendimetrazin	25o,256,26o, 267				

ANTIDEPRESIVE

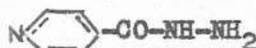
Medicamentele antidepresive fac parte din grupa psihoanalepticelor şi se subdivid în două categorii, în funcţie de structura chimică şi de mecanismul de acţiune :
- inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) sau timeretice, cu structură hidrazidică (reprezentant: iproniazida);
- timoanaleptice, cu structură triciclică (reprezentant: imipramina).

Acţiunea terapeutică principală este însă aceeaşi pentru ambele categorii de medicamente : stimulente ale tonusului activităţii neuropsihice, folosite în tratamentul tulburărilor psihice în care simptomul dominant este depresiunea. In plus, IMAO îşi găsesc utilizare şi în cardiologie.

A. INHIBITORI AI MONOAMINOOXIDAZEI (IMAO)(TIMERETICE)

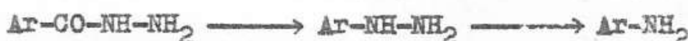
Structură chimică

Primele timeretice au avut structură hidrazinică, înrudită cu izoniazida :



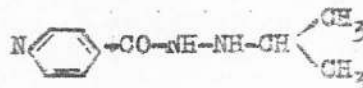
Derivatul N-izopropil al acesteia, iproziazida, a fost introdusă în clinică în 1952 ca tuberculostatic . In timpul utilizării a dovedit proprietăţi antidepresive şi antalgice în angor şi a fost folosit în acest scop începînd din 1957; totuşi, din cauza efectelor sale secundare nocive a fost retras în 1961.

Concomitent s-au sintetizat o serie de compuşi cu formulă asemănătoare iproniazidei, apoi s-a considerat că de fapt elementul activ al moleculei este hidrazină şi chiar numai amina:

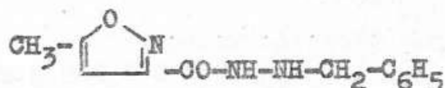


Principalele medicamente IMAO sînt :

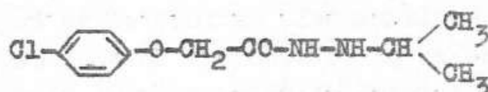
1. Hidrazida
- iproniazida (marsilid)



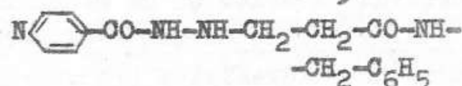
- izocarboxazida (marplan)



- iproclazida (sursum)

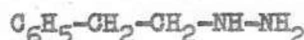


- nialamida (niamida)

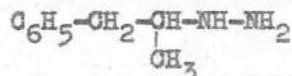


2. Hidrazina

- fenelzina (nordelzin)

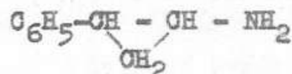


- feniprazina (catron)



3. Amine

- tranilcipromina (transamina, tilciprin, parnat)



Proprietăți fizico-chimice

Solubilitatea unor timeretice este prezentată în tab.39.

tab.39. Solubilitatea unor timeretice (după Clarke).

produsul		apă	alcool	eter	cloroform
iproniazida	fosfat	1/5	1/9o	aproape ins.	insol.
izocarboxazida		puțin sol.	1/15o	1/15o	1/3
nialamida		1/4oo	1/4o	-	1/15o
fenelzina	sulfat	1/7	aproape insol.	insol.	insol.
tranilcipromina		1/2o	insol.	puțin sol.	insol.

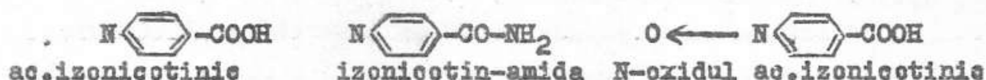
Etiologia intoxicațiilor

Antidepresivii IMAO generează intoxicații acute (prin confuzie, supradozaj terapeutic sau tentativă de sinucidere) a căror gravitate se datorește de obicei asocierii medicamentoase.

Absorbţie, metabolizare, eliminare

Timereticele sînt absorbite rapid din tractul gastro-intestinal.

Metabolizarea priveşte în special catena laterală.Astfel, iproniazida este scindată în izoniazidă şi un rest izopropil, care este oxidat la acetonă. Metaboliţii iproniazidei sînt deci comuni cu ai izoniazidei, şi anume :



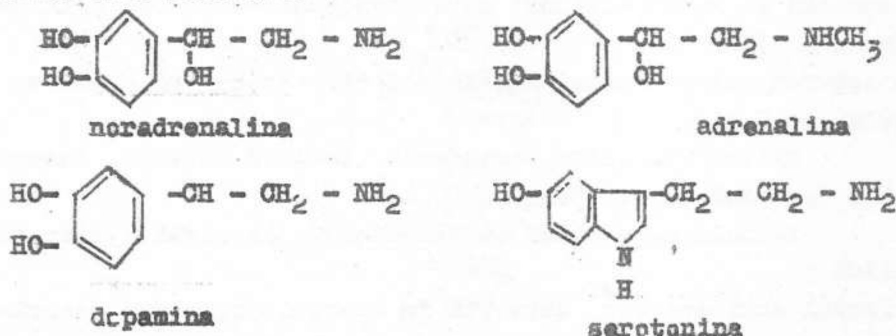
In mod asemănător, izocarboxazida este hidrolizată şi fragmentul benzilic este oxidat la acid benzoic, excretat ca acid hipuric.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Antidepresivele timeretice sînt inhibitori ai MAO (monoaminooxidaza), - enzima care intervine în catabolizarea monoaminelor - fiind denumite din această cauză, IMAO.

Se ştie că principalii neuromediatori - substanţe care joacă rol în neurotransmisia cerebrală - sînt acetilcolina, catecolaminele şi serotonina.

Catecolaminele (noradrenalina, adrenalina,dopamina) şi serotonina sînt monoamine :

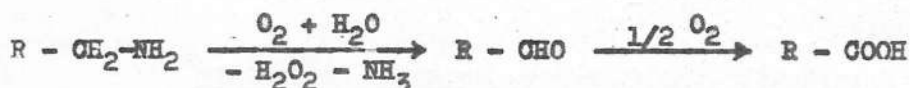


Aceste monoamine sînt localizate în neuronii din regiunile encefalice foarte bogate în sinapse: trunchi cerebral, ta-

lamus, hipotalamus. Ele însă nu se găsesc în neuroni în stare liberă, ci sub formă legată, inactivă, inmagazinată în granulele de stocaj, repartizate la nivelul sinapselor (fig.6). Mediatorul poate fi eliberat din aceste rezerve sub formă activă, de influxul nervos. După ce străbate membrana neuronală, o parte din mediator suferă o "recaptare" de către terminaţia nervoasă, reincorporîndu-se sub forma inactivă în granulele de stocaj; altă parte acţionează asupra receptorilor specifici, generînd un răspuns adecvat, apoi suferă catabolizarea.

In catabolismul catecolaminelor intervin două enzime:

- monoaminooxidaza (MAO), sub acţiunea căreia monoaminele suferă o dezaminare oxidativă cu formare de aldehidă, apoi de acid; enzima este localizată intraneuronal :



$$R - CH_2-NH_2 \xrightarrow[- H_2O_2 - NH_3]{O_2 + H_2O} R - CHO \xrightarrow{1/2\ O_2} R - COOH$$

- catecolamin-O-metiltransferaza (COMT), cu rol de transfer a unui metil; enzima este localizată extraneuronal.

In catabolismul serotoninei intervine numai MAO (fig.7).

Prin inhibarea MAO (deci inhibarea catabolismului dezaminant) de către timeretice, se produce :

- creşterea concentraţiei tisulare (în special în creier) a catecolaminelor necatabolizate şi a derivatilor metilati (normetaadrenalină şi metadrenalină) şi concomitent, scăderea eliminării urinare a AVM ;
- creşterea concentraţiei tisulare a serotoninei şi scăderea excreţiei de 5-HIA.

Dintre monoamine, creşterea tisulară este mai intensă pentru dopamină şi serotonină.

Acumularea acestor neuromediatori la nivelul sinapselor explică :

- efectul antidepresiv, datorită în special acumulării serotoninei în creier ;
- efectul în angor este consecinţa acţiunii antalgice legate de un blocaj al influxului senzitiv dureros la un anumit nivel al

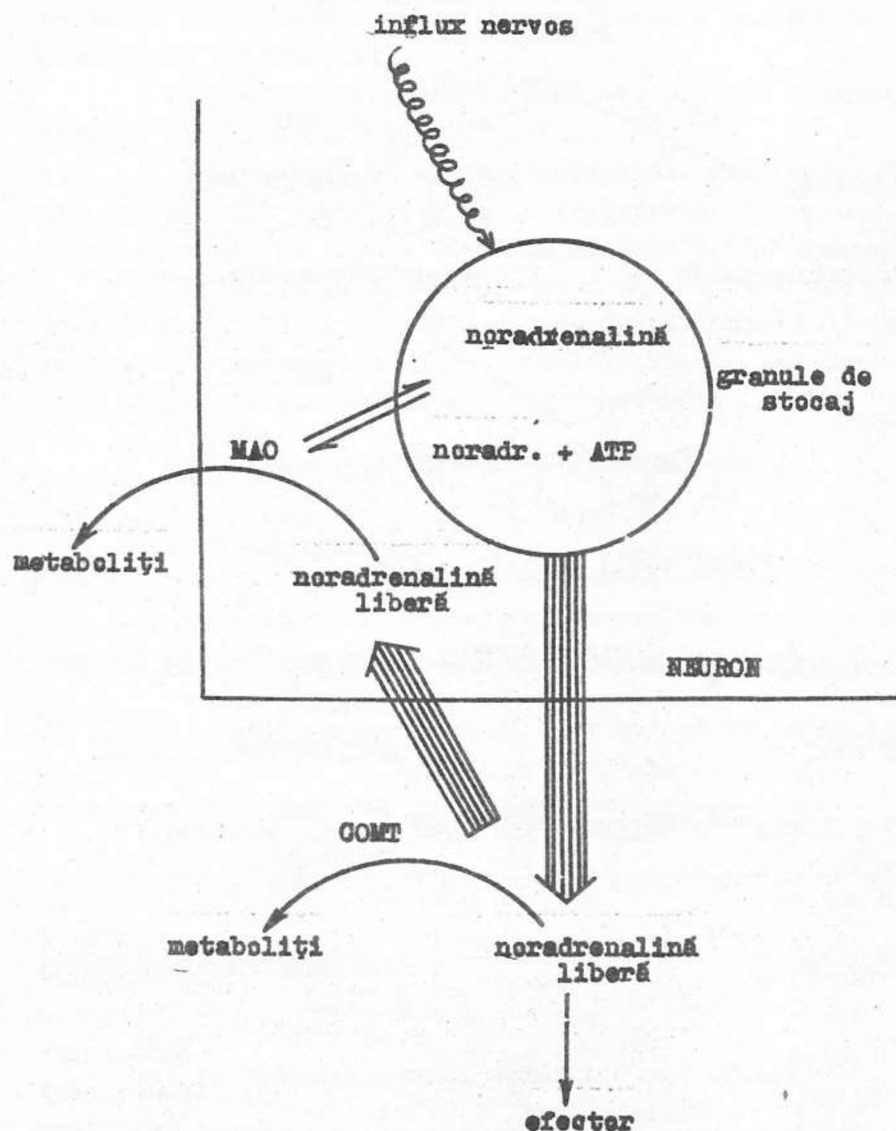


Fig.6. Eliberarea catecolaminelor din granulele de stocaj (după Delacoux)

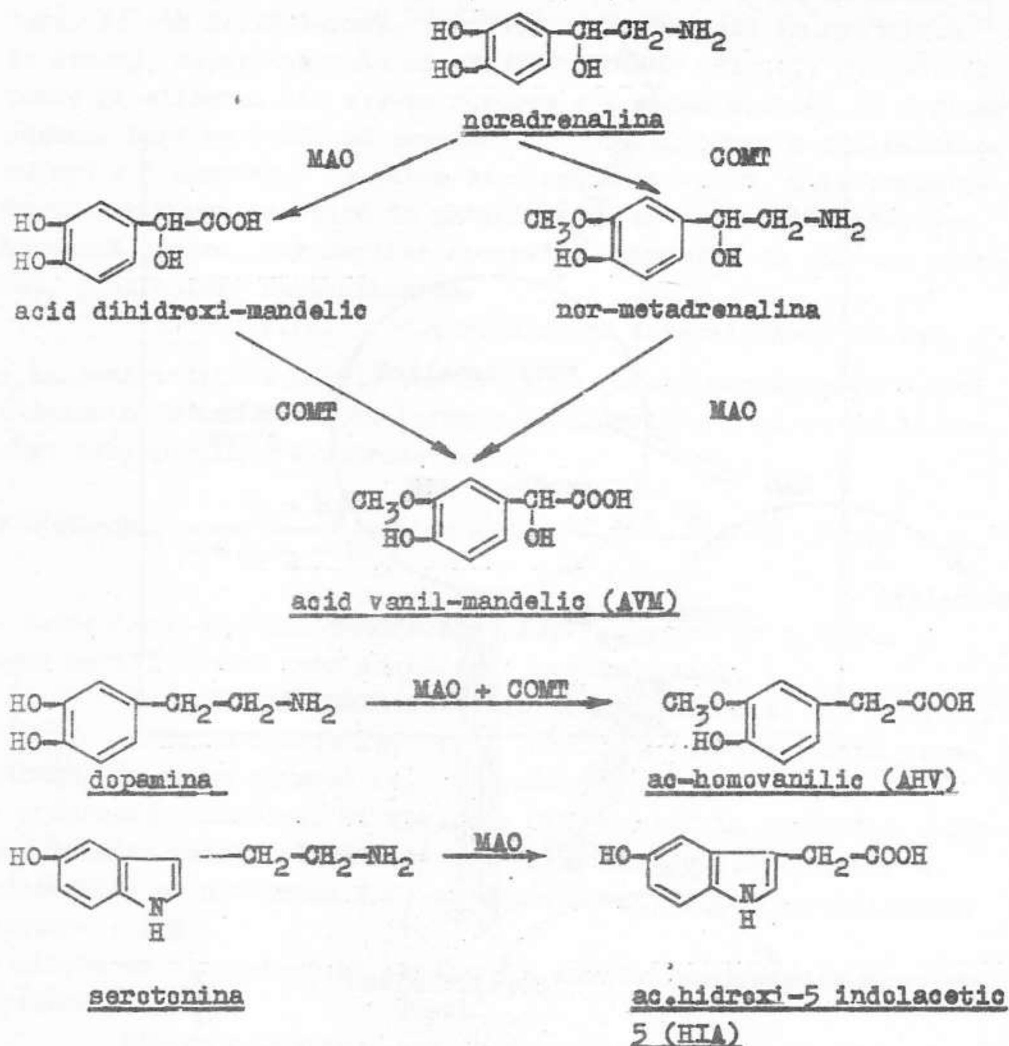


Fig.7. Catabolizarea catecolaminelor și serotoninei

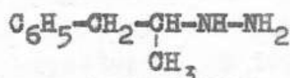
sistemului nervos și a acumulării de catecolamine în formațiile nervoase miocardice, avînd ca efect o economie de oxigen în miocard; intervine mult mai puțin acțiunea vasodilatatoare coronariană, prin creșterea concentrației monoaminelor.

- efectul asupra sistemului nervos autonom apare contradictoriu: totodată simpaticomimetic și simpaticolitic (manifestat prin hipotensiune ortostatică).

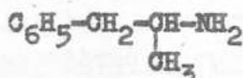
Diferitele timeretice prezintă acțiuni terapeutice cantitativ și chiar calitativ diferite.

Hidrazidele au efect antidepresiv mai intens decît iproniazida și sînt folosite atît în tratamentul depresiunilor, cît și ca antalgic în angor. Efectele secundare sînt reduse.

Hidrazinele și aminele sînt antidepresivele cele mai active și au, în plus, o componentă nooanaleptică (datorită asemănării de structură cu amfetaminele). Marele lor inconvenient este incidența mai mare a efectelor secundare :



feniprazina



amfetamina

In ceea ce privește toxicitatea derivaților IMAO, se observă din tab.4o un interval destul de mare între doza terapeutică și doza toxică. Totuși se citează cazuri mortale chiar la doze terapeutice prin asocieri medicamentoase sau alimentare; doza letală este foarte variabilă.

tab.4o. Doza terapeutică și doza toxică la unele timeretice (după Fréjaville)

predusul	doza terapeutică g	doza toxică g
iproniazidă	o,olo-o,o5o	o.loo
izocarboxazidă	o,olo-o,o5o	o,loo
iproclazidă	o,olo-o,o5o	o,loo
nialamidă	o,olo-o,o5o	o,loo
fenelzină	o,ol5-o,o75	o,l5o
feniprazină	-	-
tranilcipromină	o,olo-o,o4o	o,loo

1. O serie din accidentele şi incidentele legate de medicaţia IMAO sînt consecinţa exagerării acţiunii de inhibare a MAO, cu acumularea aminelor endogene necatabolizate în sînge şi SNC.

Tulburările oculare pot îmbrăca diferite forme - de la scăderea acuităţii vizuale, la discromatopsia vederii centrale pentru roşu şi verde - ; leziunile regresează prin întreruperea tratamentului, dar dacă sînt mai vechi pot rămîne definitive.

Ca mecanism, s-a incriminat, fie o avitaminoză B_6 (nu prin lipsă, ci prin imposibilitatea folosirii ei), fie inhibarea transmisiei nervoase în nervii optici, prin acumularea serotoninei în ţesutul nervos şi a catecolaminelor în ganglionii vegetativi, ca urmare a inhibării MAO de către timeretice.

Tulburările cardiovasculare pot fi diferite :
- hipotensiune (ortostatică) putînd determina sincope. Riscul de hipotensiune este mai marcat la hidrazine şi amine decît la hidrazide. Ea se datorește în special reducerii debitului cardiac, consecinţă a suprimării transmisiei nervoase la nivelul fibrelor nervoase cardiace ;
- hipertensiune, tahicardie, anxietate, ca urmare a acumulării mediatorilor în sînge şi a acţiunii lor la nivel cardiovascular,
- risc de infarct miocardic la bolnavii cu insuficienţă coronariană, deoarece suprimarea durerii precordiale, fără a produce şi vasodilataţie coronariană, ca şi stimularea tonusului determinate de IMAO, îi pot incita la activităţi obositoare pentru starea lor reală.

Tulburări neuropsihice: insomnie, tremurături, halucinaţii, delir, sînt consecinţa acumulării serotoninei în SNC.

Tulburările aparatului digestiv : greţuri, dureri, colici, se datoresc acţiunii la nivel gastric a serotoninei necatabolizate. Primul compus din serie - iproniazida, astăzi retrasă - a determinat leziuni hepatotoxice grave.

Manifestările alergice, destul de rare, au drept cauză de asemenea acumularea de serotonină.

2. Altă serie de accidente sînt date de asocierile pe-

riculoase (alimentare şi/sau medicamentoase) din timpul tratamentului cu IMAO şi chiar după 3-4 săptămîni de la încetarea acestuia (căci inhibarea MAO nu este reversibilă şi trebuie un timp oarecare pentru sintetizarea ei).

Alimente sau băuturi conţinînd amine presoare : bere, vin, ciocolată, mezeluri, brînzeturi fermentate . In mod normal, aminele exogene sînt catabolizate de MAO din tractul gastrointestinal. In prezenţa derivaţilor IMAO, aceştia potenţează acţiunea aminelor endogene, dînd naştere la pusee de hipertensiune paroxistică cu hipertermie, cu risc de hemoragie cerebrală (s-au descris asemenea cazuri la utilizarea tranilcipraminei).

Medicamente care potenţează acţiunea monoaminelor endogene sînt :

- catecolamine şi amine de trezire ;
- antidepresive de tip imipramină sau amitriptilină (risc de colaps cardiovascular) ;
- rezerpină (creşte concentraţia sanguină a mediatorilor simpatici);
- ganglioplegice (potenţează efectul vasopresor al aminelor biogene);
- narcotice (cresc concentraţia de catecolamine prin stimularea centrilor vegetativi superiori simpatici);
- parasimpaticolitice (atropina, scopolamina): prin suprimarea parasimpaticului, concomitent cu intensificarea acţiunii neuromediatorilor prin tratament cu IMAO, se produce un dezechilibru neurovegetativ.

Simptomatologie

Intoxicaţia cu IMAO nu este gravă, în lipsa anumitor asocieri medicamentoase sau a prezenţei unor amine (tiramina din alimente).

Intoxicaţia acută se manifestă prin :

- hipotensiune bruscă şi colaps cardiovascular; rareori criză hipertensivă, paralizie respiratorie ;
- tulburări nervoase: agitaţie, tremurături, halucinaţii, con-

vulsii; comă hipertermică.

In intoxicația cronică apar :

- tulburări neuropsihice: tremurături, insomnie, stări hipomaniacale, cefalee, nevrită optică ;
- hipotensiune ortostatică.

Tratament

- spălături stomacale precoce și purgativ salin (intubație traheală în comă) ;
- tratament simptomatic al colapsului, tulburărilor nervoase, hipertermiei ;
- tratament epurator; diureză forțată, epurație extrarenală.

Toxicologie analitică

Izolare : din soluții apoase, alcaline, tratate cu NaCl pentru relargare, cu solvenți organici.

Identificare

1. Reacții de culoare

a) Reacția Merlan (pentru derivații hidrazinici și hidrazidici): se iau 5 ml sînge, ser, l.c.r. sau urină și se alcalinizează. Se tratează cu 1 ml ser fiziologic și 1 ml tampon borat-HCl pH 8. Se extrage timp de 5 min. cu 25 ml cloroform. După centrifugare, se elimină faza apoasă, iar cloroformul se extrage de 2 ori cu cîte 5 ml HCl o,2 N. Se ia 1 ml soluție diluată de alaun feric (soluția concentrată se prepară astfel: 1,727 g alaun feric, o,5 ml H_2SO_4 conc., ad loo ml apă ; pentru prepararea soluției diluate, se iau o,75 ml soluție concentrată și o,5 ml HCl conc. și se aduce la 5o ml cu apă bidistilată); se adaugă o,5 ml soluție saturată de acetat de amoniu, o,5 ml soluție de batofenantrolină (loo mg batofenantrolină + o,5 ml acid clor sulfonic se încălzeste 3o secunde direct la becul de gaz; după răcire se adaugă cu atenție lo ml apă bidistilată și se încălzeste pe B.M. pînă la dizolvare; se trece într-un pahar în care se află 15o ml apă, se aduce la pH 4 cu NaOH N, apoi se completează la 2oo ml,în balon cotat) și 5 ml extract acid de analizat. După 15 m'.. se fotometrează la 54o nm față de proba oarbă. Reacția

fiind interferată de glutation, cisteină, acizii piruvic, ascorbic, lactic, citric, etc. , nu vor fi luate în considerație decît extincțiile mai mari de o,l.

b) Alte reacții de culoare

	Acid sulfuric + formaldehidă	molibdat de NH_4	vanadat de NH_4	Reacția Vitali
iproniazidă		galben deschis		
nialamidă		brun deschis	roșu	galben
fenelzină		albăstrui	cenușiu	galben deschis/ brun deschis
tranilcipromină	roșu-brun	albăstrui	verde sau purpur	galben-brun

2. Spectrofotometrie în u.v. și i.r. (tab.41).

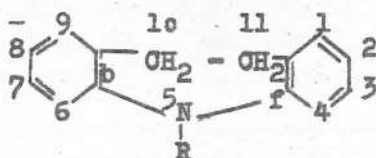
tab.41. Spectrofotometria în u.v. și i.r.

	u.v. (maxime)					i.r. (in KBr)		
	etanol	etanol: apă 1:1	H_2SO_4 o,1 N	H_2SO_4 o,2 N	NaOH o,1 N	A	B	C
iproniazida	263		267			961	1o81	1414, 1665
izocarboxazida					272	756, 167o	71o	
nialamida			264		238, 3o5			
fenelzina		258	247, 252, 262			1o16	11o8	1o5o
tranilcipromina				258, 264, 271		112o	1497	69o

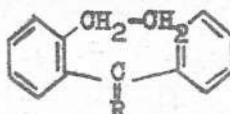
B. TIMOANALEPTICE

Structură chimică

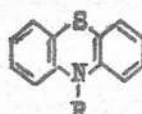
Timoanalepticele au structură triciclică, majoritatea derivînd fie de la dibenzazepină, fie de la dibenzheptadienă ; se observă asemănarea, în ambele cazuri, cu structura fenotiazinică, în care atomul de sulf a fost înlocuit prin $-CH_2-CH_2-$ şi eventual, NR înlocuit prin C=R, ceea ce le conferă şi o componentă sedativă antianxioasă. De altfel capul de serie - imipramina - a fost obţinută în cadrul cercetărilor asupra neurolepticelor, dar,testările clinice (1959) au dovedit acţiunea ei timoanaleptică.



structură dibenz(b,f)-azepinică



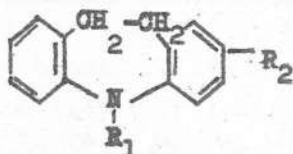
structură dibenz-cicloheptadienică



structură fenotiazinică

1. Derivaţi dibenzazepinici

A) Derivaţi ai dibenzazepinei



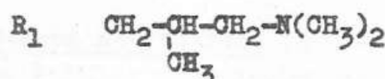
- imipramina (Antideprin,Tofranil): R_1 $CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$

  R_2 H

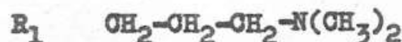
- desipramina (Pertofran,Desmetilimipramina):

  R_1 $CH_2-CH_2-CH_2-NHCH_3$

  R_2 H

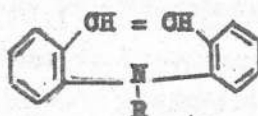
-trimeprimina (Surmontil): 



- clorimipramină (Anafranil): 



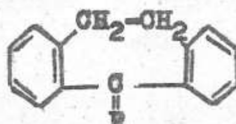
b) <u>Derivați ai dehidrodibenzazepinei</u>

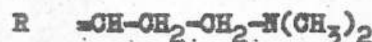


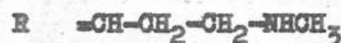
- opipramol (Insidon): 

2. <u>Derivați dibenzocicloheptenici</u>

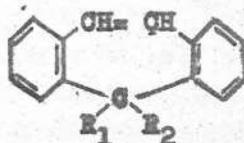
a) <u>Derivați ai dibenzocicloheptadienei</u>

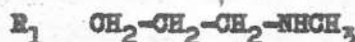


- amitriptilina (Laroxil): 

- nortriptilina (Psihostil): 

b) <u>Derivați ai dibenzocicloheptatrienei</u>

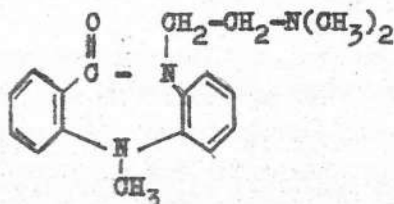


- propriptilina (Vivactil): 



3. Derivati cu structură triciclică înrudită

- dibenzepina (Noveril) :



Proprietăţi fizico-chimice

Timoanalepticele sînt pulberi cristaline, albe sau uşor gălbui. In tab.42 este prezentată solubilitatea unor timoanaleptice.

tab.42. - Solubilitatea unor timoanaleptice (după Clarke)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
imipramina		1/2	1/1,5	aproape ins.	uşor sol.
desipramina		1/20	1/20	greu sol.	1/4
opipramol		f.sol.	sol.	aproape ins.	aproape ins.
amitriptilină	hidrocl.	1/1	1/1,5	insol.	1/1,2
nortriptilină	hidrocl.	1/50	1/10	aproape ins.	1/5
propriptilina	hidrocl.	uşor sol.	-	-	-
dibenzepina	hidrocl.	1/16	sol.	-	sol.

Etiologia intoxicaţiilor

Antidepresivele triciclice (în special imipramina) dau intoxicaţii acute grave, care duc, împreună cu barbituricii, la cel mai mare număr de decese dintre intoxicaţiile medicamentoase. Ele au loc prin supradozare, accidental (la copii), dar mai ales voluntar, în scop de sinucidere.

Absorbţie, metabolizare, eliminare

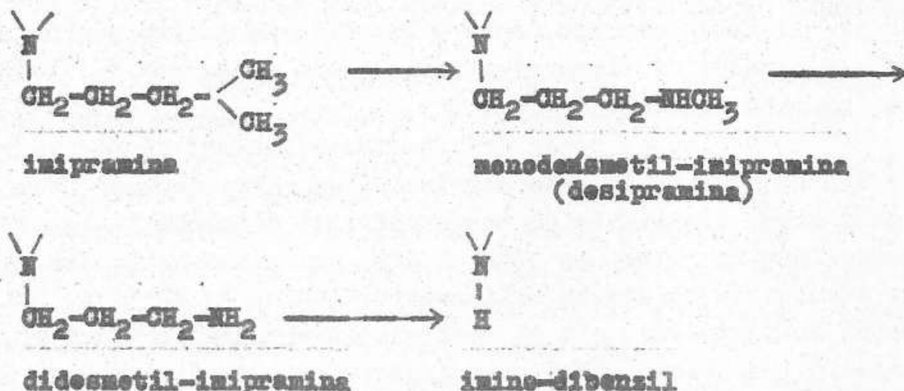
Absorbţia digestivă a derivaţilor triciclici este oarecum întîrziată de efectul anticolinergic al acestor compuşi. Fixarea tisulară este intensă şi rapidă (medicamentul dispare ra-

pid din sînge).

Metabolizarea este aproape totală; ea interesează atît catena laterală, cît și ciclul. Se formează :

- N-oxid -N ⟶ O

- demetilare progresivă: imipramina trece în monodesmetil-imipramină (desipramină), produsul activ antidepresiv, apoi în didesmetil-imipramină și în iminodibenzil; amitriptilina trece în nortriptilină, care apoi se demetilează total :



- hidroxilare în C_2 sau/și C_{10} la derivați dibenzazepinici și în C_{10} și C_{10},C_{11} la derivați dibenzocicloheptadienici; ei sînt eliminați în majoritate sub formă glucuronoconjugată.

Metabolizarea are loc aproape exclusiv în ficat, printr-un sistem polienzimatic microzomial, care necesită NADPH drept cofactor.

Metaboliții sînt eliminați prin bilă și reabsorbți prin tubul digestiv, apoi excretați pe cale renală (compuși hidrosolubili).

Proprietăți toxicologice. Mecanism de acțiune

Acțiunea terapeutică are loc asupra :

- sistemului nervos central, și se manifestă prin efect antidepresiv numai la subiecții deprimați, nu și la cei normali (spre deosebire de amfetamine, a căror acțiune excitantă este evidentă și la subiecți sănătoși). In cantitate mai mare are loc și efect

sedativ, asemănător neurolepticelor.
- sistemului nervos autonom şi anume :

- faţă de simpatic se comportă ca simpaticomimetic (la doze slabe) şi ca simpaticolitic (la doze puternice) ;
- faţă de parasimpatic se comportă ca anticolinergic (efecte atropinice).

Mai multe teorii încearcă să explice aceste activităţi diferite.

1. Inhibarea MAO, este o teorie actualmente abandonată, căci s-a dovedit că timoanalepticele, spre deosebire de timeretice, nu sînt IMAO.

2. Inhibarea recaptării catecolaminelor: timoanalepticele inhibă recaptarea catecolaminelor de către neuroni (fig.6) şi deci cresc cantitatea de neuromediatori disponibili la nivelul efectorilor; în plus, la nivelul SNC, reînoirea catecolaminelor este accelerată de aceste medicamente. Astfel se explică, atît efectul antidepresiv, cît şi acel simpaticomimetic. Dimpotrivă, la nivelul periferic (SNA), timoanalepticele scad viteza de reînoire a catecolaminelor,ceea ce se traduce prin reducerea cantităţii de neuromediatori realmente disponibili la sinapse (deşi recaptarea este inhibată); consecinţa acestor acţiuni este scăderea tonusului simpatic şi explică hipotensiunea ortostatică observată adesea.

Este posibil să intervină şi alte mecanisme :

3. Inhibarea recaptării serotoninei, prin acumularea, la nivelul efectorilor, ar explica parţial efectul antidepresiv.

4. Acţiunea anticolinergică exercitată la nivelul :
- sistemului nervos central (hipotalamus) ar justifica în parte efectul antidepresiv, iar la nivelul :
- sistemului nervos autonom ar motiva unele efecte secundare ale timoanalepticelor.

In funcţie de sistemul triciclic şi de catena laterală, aceşti compuşi se diferenţiază prin intensitatea acţiunii principale (timoanaleptice) şi a componenţei sedative neuroleptice.

- derivaţii dihidro-benzoazepinici au acţiune analeptică marcată, însă componentă sedativă redusă, ceea ce măreşte riscul de sinucidere la începutul tratamentului : înainte ca ideile delirante şi teama să fi dispărut, apare acţiunea dinamizantă, care dă forţă bolnavului să realizeze sinuciderea.
- derivaţii dibenzoazepinici au avantajul unui efect sedativ-anxiolitic net (proprietate legată de natura catenei laterale, asemănătoare fenotiazinelor celor mai sedative şi de dubla legătură etilenică din ciclu,, avînd o mare asemănare structurală cu fenotiazinele).
- derivaţii dibenzocicloheptenici şi cu structuri înrudite (dibenzepina) sînt antidepresivi mai puţin energici, însă efectul sedativ marcat îndreptăţeşte utilizarea lor în depresiunile cu o puternică componentă anxioasă.

Doza letală este considerată peste 1 g(se cunosc totuşi cazuri de recuperări după ingerare de 3-4 g); de fapt, este greu de precizat doza letală, din cauza intervenţiei a numeroşi parametri asupra gravităţii şi evoluţiei intoxicaţiei.

In tab.43 şi 44 sînt prezentate DL_{50} şi dozele toxice în comparaţie cu dozele terapeutice, la unele timoanaleptice.

tab.43. DL_{50} la unele timoanaleptice (după Clarke)

derivatul		DL_{50} mg/kg	
opipramol	şoarece	oral	700
amitriptilină	şobolan	oral	1900
	şoarece	oral	300
nortriptilină	şoarece	oral	300-500
propriptilină	şoarece	oral	270

In cursul tratamentului cu timoanaleptice pot avea loc incidente şi accidente, mai mult sau mai puţin grave.

<u>Tulburările digestive</u> sînt :

- senzaţia de uscăciune a mucoasei bucco-faringiene şi scăderea apetitului, sînt manifestări atropinice (cu scăderea secreţiilor

tab.44. Doza terapeutică şi doza toxică la unele timoanaleptice (după Fréjaville)

produsul	doza terapeutică g	doza toxică g
imipramină	o,o25-o,2	o,5o
desipramină	o,o25-o,2	o,5o
trimeptimină	o,o25-o,2	o,5o
clorimipramină	o,o25-o,2	o,5o
opipramol	o,o5o-o,3	1,oo
amitriptilină	o,o25-o,2	o,5o
nortriptilină	o,o25-o,2	o,5o
dibenzepina	o,o4 -o,36o	o,7o

digestive). Scăderea apetitului se adaugă la inapetenţa subiecţilor trataţi, produsă prin mecanism psihic. Odată cu revenirea la normal în urma tratamentului, revine şi apetitul, dacă componenţa parasimpaticolitică a medicamentului nu este prea accentuată ;

- întîrzierea tranzitului intestinal este determinată de reducerea secreţiilor digestive, de scăderea peristaltismului, consecinţe a suprimării controlului parasimpatic, ca şi de repausul la pat, menţinut în timpul tratamentului în spital.

Tulburări neuropsihice mai frecvente sînt :

- somnolenţa sau, dimpotrivă, insomnia, traduc efectul depresiv, respectiv excitant central, în funcţie de subiect şi de faza tratamentului. Starea psihică, deja profund alterată, poate fi înrăutăţită - mai ales în prima perioadă a tratamentului - apărînd delir şi halucinaţii, uneori cu tentative de sinucidere.
- tremurăturile (intenţionale sau de repaus), akinezia, etc. exprimă acţiunea toxică şi iritantă produsă de substanţă asupra diferitelor structuri nervoase centrale.
- accesele convulsive de tip epileptic, evidenţiate şi encefalografic, denotă de asemenea afectul iritativ-toxic asupra scoarţei cerebrale.

Frecvența și gravitatea manifestărilor neuropsihice depind de doză și de reactivitatea individuală; ele sînt complet reversibile la încetarea tratamentului.

Tulburările de vedere pot fi grave sau numai supărătoare:
- hipertensiunea interoculară are loc prin creșterea cantității de umoare apoasă (prin dilatarea vaselor din iris, cu creșterea permeabilității lor) și prin împiedecarea evacuării umorii apoase (prin contracția mușchiului radiar al irisului). Acest fenomen poate determina accidente grave la bolnavii de glaucom;
- cicloplegia (imposibilitatea acomodării vederii la obiectele din apropiere) este rezultatul acțiunii parasimpaticolitice a medicamentului, cu relaxarea mușchiului radiar al irisului și aplatizarea cristalinului, cu fixare pentru vederea la distanță;
- midriaza, prin relaxarea mușchiului radiar al irisului, este de asemenea un efect al acțiunii parasimpaticolitice; midriaza este însoțită de fotofobie și cefalee.

Tulburări cardiovasculare sînt :
- bradicardie, prin stimularea nucleilor bulbari ai vagului, poate fi însoțită de hipotensiune, prin lipsa controlului simpatic asupra tonicității mușchilor netezi ai vaselor sanguine (datorită blocării receptorilor adrenergici) ;
- tahicardia, prin acțiune parasimpaticolitică; consecința tahicardiei, ca și a potențării acțiunii vasoconstrictoare a noradrenalinei, este hipertensiunea.

Modificările cardiovasculare, în ambele sensuri, nu sînt intense.

Manifestări urinare sînt frecvente :
- tulburări de micțiune, urmare a suprimării controlului tonic asupra musculaturii netede a vezicii urinare, prin acțiune parasimpaticolitică;
- retenție hidrosalină, manifestată prin edeme.

Tulburări hepatice : adesea apare icter prin colestază, datorită structurii asemănătoare fenotiazinelor.

Manifestările alergice sînt lipsite de importanță; erup-

ţii cutanate diferite şi eosinofilie.

Efecte teratogene au fost observate în experiment pe animal, ceea ce contraindică folosirea timoanalepticelor la gravide în primele luni de sarcină.

Asocieri medicamentoase:

- amfetamine administrate concomitent provoacă o potenţare a acestora, ca urmare a inhibării de către timoanaleptice, a sistemelor hidroxilante din microzomii hepatici, ceea ce încetineşte catabolizarea normală a amfetaminelor ;
- IMAO administrate concomitent sau la 1-2 săptămîni, pot declanşa o criză asemănătoare intoxicaţiei atropinice (comă convulsivă şi hipertermie).

Simptomatologie

Intoxicaţia acută se caracterizează prin rapiditatea evoluţiei, gravitate şi absenţa manifestărilor patologice specifice. Ea se manifestă prin :
- tulburări neurologice: stare ebrioasă, somnolenţă, confuzie, halucinatii, apoi comă puţin profundă, areflexică, cu midriază, întreruptă de crize hipertonice cu convulsii, hipertermie, tulburări sfincteriene ;
- tulburări cardiovasculare : la doze mici se observă hipotensiune, la doze mari se adaugă tulburări de conducere şi excitabilitate, pericol de stop cardiac.

Mortalitatea este de 3 % pentru cazurile tratate. In caz de supravieţuire, nu se observă sechele.

Tratament

- spălături stomacale prelungite şi masive (3o litri), apoi purgativ salin (intubaţie trahealǎ în caz de comă); gastrotomie dacă doza ingerată depăşeşte 2 g;
- tratament simptomatic (a colapsului, tulburărilor cardiace şi respiratorii, a convulsiilor, reechilibrare hidroelectrolitică) ;
- tratament epurator: diureză osmotică neutră (perfuzie de manitol 1o % şi glucoză 1o % în părţi egale; la 5oo ml din acest amestec se adaugă 1,5 g KCl şi o,5 g NaCl.

Toxicologie analitică

Izolare: din soluții apoase alcaline, cu solvenți organici. In prealabil este necesară hidrolizarea materialului biologic.

Identificare

1. Reacții de culoare

- pentru derivații dibenzoazepinei:

a) Reacția Lemontey : se tratează extractul organic sau o,7 ml urină cu 2 ml reactiv fosfoçeric (3,162 g sulfat dublu de amoniu și ceriu conținînd 2 mol.de apă, se solvă în 5o ml apă și se adaugă acid ortofosforic d=1,71 pînă la 5oo ml). Se agită energic 15 secunde : în prezența dibenzoazepinelor si dibenzodiazepinei, faza acidă se colorează în albastru intens, iar a dehidrodibenzazepinelor, în galben-verde, cu fluorescență verde-intens în lumina Wood. Reacția este interferată de fenotiazine. In prezența acestora, reacția fosfocerică se execută astfel : extractul organic este tratat cu 6 ml eter și 1o ml reactiv fosfoceric. Se agită și după separarea straturilor se observă culorile: derivații dibenzoazepinici dau culori albastre care virează după cîteva minute în verde, dibenzodiazepina dă culoare albastră care trece lent în violet, iar eterul împiedică dezvoltarea colorației date de fenotiazine (chiar în concentrație de 1 g/litru) cu reactivul fosfoceric.

b) Reacția Forrest: reactivul Forrest pentru derivați imipraminici este preparat astfel: 5o ml H_2SO_4 3o % v/v, 5o ml HNO_3 5o % v/v, 5o ml bicromat de potasiu o,2 %, 5o ml acid percloric 2o % v/v. Se iau 2 ml reactiv Forrest și 1 ml urină sau suc gastric : în 2o secunde apare culoare albastră-verde.

c) Reacția Bourden-Nicaise: se iau 1 ml urină sau suc gastric, 1 ml acid percloric d=1,67, cîteva picături nitrit de sodiu o,5 %: apare o culoare verde-albastră.

d) Alte reacții de culoare :

	molibdat de NH_4	vanadat de NH_4	R.Vitali
imipramina		galben trece în albastru	verde-brun

desipramina	albastru	galben, trece în albastru	verde-închis
opipramol	albastru-verde	galben-verde	galben-verde galben-portocaliu

- pentru <u>derivați dibenzocicloheptadinici</u> :

a) <u>Reacția cu H_2SO_4 conc.</u> culoare roșie intensă, care virează la violaceu în prezența metaboliților puțin polari. Dacă există în produs și fenotiazine, adoxepină sau derivați tioxantinici, reacția devine nespecifică și nesemnificativă.

b) <u>Reacția cu H_2SO_4 + CH_2O</u> : la lumina Wood se observă fluorescență galben-portocalie (emisie maximă la 560 nm pentru amitriptilină și 586 pentru nortriptilină). Prin diluare cu apă distilată a amestecului sulfoformolat, se obține fluorescență verde pentru produsul intact (medicamentul ca atare sau extras din conținutul gastric) și fluorescență albastră pentru amestecul produs intact+metaboliți (extras din urină); totodată dispar și colorațiile interferente date de derivații fenotiazinici, doxepină, tioxanten.

c) <u>Alte reacții de culoare</u>

	H_2SO_4 + CH_2O	molibdat de amoniu	vanadat de amoniu	Reacția Vitali
amitriptilină	brun-portocaliu	portocaliu-trece în verde	brun, trece în verde	brun, brun-deschis
nortriptilină	brun-portocaliu	portocaliu-brun	brun, trece în verde	roz deschis, brun

- pentru <u>derivați dibenzocicloheptatrienici</u> (Vivactil):

	H_2SO_4+ CH_2O	molibdat de amoniu	vanadat de amoniu	Reacția Vitali
Vivactil	verde-închis	albastru-purpur	purpur-brun	galben-deschis

- pentru <u>Noveril</u> :

- vanadat de amoniu : verde-deschis, oliv
- reacția Vitali : galben

2. Cromatografia (pe hîrtie și în strat subțire): revelare prin: reactivul Forrest, reactivul Dragendorf, p.nitranilină diazotată.

3. Spectrofotometrie în u.v. și i.r.

produsul	u.v. (maxime)				i.r. (în KBr).		
	apă	etanol	metanol	H_2SO_4 0,1 N	A	B	C
imipramina				251	1485	1452	745,1225
desipramina				251,275	1482	747	757,1228
opipramol				255,280			
amitriptilina		242		240	752	765	775
nortriptilina (clorh.)	240		239		756	742	768,1488
vivactil (clorh)					753,799	772	1470
noveril			226	221			

HISTAMINA. ANTIHISTAMINICE DE SINTEZA

HISTAMINA

Istoric

Histamina a fost obţinută prin sinteză (Windaus, Vogt 1907), apoi izolată din ergotul de secară (Barger, Dale 1910) şi concomitent preparată prin decarboxilarea histidinei (Ackermann). Ulterior a fost regăsită în numeroase ţesuturi vegetale şi animale (mucoasa intestinală, ficat, muşchi, plămîn). In organismul uman, histamina este implicată în mai multe procese fiziologice şi patologice.

Structură chimică

Histamina este beta-(imidazolil)-etilamina; această bază poate exista în două forme tautomere :

```
5 HC = C - CH2 - CH2 - NH2        HC = C - CH2 - CH2- NH2
  |    | 4                         |   |
1 HN   N 3   ==================>   N   NH
   \  //     <==================    \ /
    CH                               CH
    2
```

Proprietăţi fizico-chimice

Histamina se prezintă ca cristale aciculare delicvescente, solubile în apă şi alcool, uşor solubile în cloroform cald, greu solubile în eter.

Clorhidratul este o pulbere albă, cristalină, inodoră, cu gust uşor acru, higroscopică, foarte solubilă în apă, solubilă în etanol, greu solubilă în eter şi cloroform.

Localizare, biosinteză, metabolizare, eliminare

Marea majoritate a histaminei endogene este depozitată în mastocitele din unele ţesuturi (plămîni, piele, tract gastro-intestinal) şi în sînge (polinucleare bazofile) sub formă inacti-

vă. Din aceste depozite, histamina este eliberată de numeroase substanțe histamino-eliberatoare : veninul de șarpe, insecte, etc., toxine microbiene, alcaloizi (morfină, atropină, rezerpină, chinină), baze cuaternare de amoniu (tubocurarina, decametoniu), macromolecule de sinteză, etc.. Ca urmare, mastocitele se " degranulează", fenomen observat și în urma șocului anafilactic.

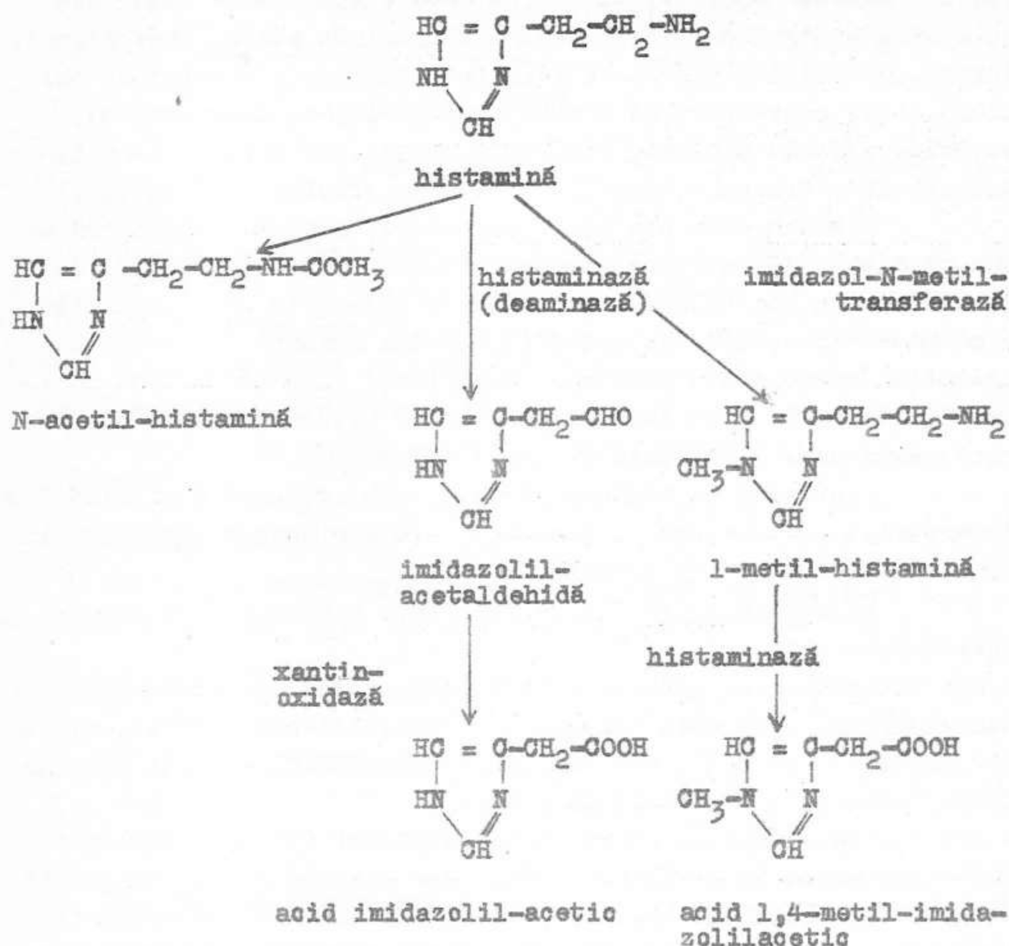
Conform unei concepții mai vechi, histamina endogenă ar lua naștere din absorbția prin intestinul gros a produsului de decarboxilare microbiană a histidinei, aminoacid din compoziția a numeroase proteine; ori, cercetările mai recente au arătat că histamina nu străbate peretele intestinal, ci o parte este reținută în intestin prin absorbție de către mucusul intestinal, iar altă parte este inactivată prin acetilare.

Histamina ia naștere de fapt, sub acțiunea unei histidindecarboxilaze, prezentă în țesuturi, din histidina absorbită în intestin și trecută în circulație.

Biotransformarea histaminei este rapidă și are loc pe următoarele căi:

- sub acțiunea histaminazei (deaminază), trece în imidazolil-acetaldehidă, care este oxidată la imidazolil-acid acetic, excretat renal ca ribozidă; histaminaza se găsește în special în rinichi, ficat, mucoasa intestinală și plămîn ;
- sub acțiunea imidazol-N-metil-transferazei (enzimă metilantă), histamina trece în metil-histamină, iar aceasta suferă un proces oxidativ catalizat de histaminază, cu formare de acid 1,4-metil-imidazolil-acetic, este eliminat urinar, atît liber, cît și conjugat ;
- poate avea loc și N-acetilare, rezultînd N-acetil-histamină.

Histamina exogenă nu pare a fi reținută în organism (histamina marcată administrată s.c. sau i.v. trece aproape în totalitate în urină în 6-12 ore).



Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Acţiunea farmacologică a histaminei se exercită asupra:

- sistemului cardiovascular, determinînd capilaro-şi arteriolo-dilataţie, avînd ca urmare hipotensiunea ; produce de asemenea creşterea permeabilităţii capilare, cu exudarea plasmei şi formare de edeme. Se observă şi tahicardie, ca răspuns compensator la vasodilataţie şi nu prin stimulare directă a cordului ;
- musculatura netedă : se produce contractarea muschilor intes-

tinali (crește tonusul și peristaltismul), bronșici (constricție), prin acțiune musculotropă directă;
- glandele exocrine: secreția gastrică este crescută ca volum, iar conținutul în HCl mărit; mai puțin influențată este pepsina. Mecanismul de acțiune este mixt; direct, pe celulele secretorii și indirect, prin contracția musculaturii netede a glandelor; concomitent cu intensificarea secreției prin modificarea circulației locale. Secrețiile pancreatică, salivară, bronșică, lacrimală, sînt de asemenea stimulate.

Histamina are rol în două fenomene patologice, alergia și șocul anafilactic. Alergia este rezultatul unei sensibilizări spontane a organismului față de anumiți alergeni de natură variată (medicamente, substanțe chimice, produse alimentare, vegetale-polen, animale-lînă). Anafilaxia este rezultatul unei sensibilizări a organismului indusă de contactul repetat cu o substanță care generează în organism anticorpi specifici; ea se manifestă printr-o reacție de tip antigen-anticorp.

Creșterea cantității de histamină poate avea loc prin:
- eliberarea din mastocite sub efectul unei reacții antigen-anticorp sau a unei substanțe eliberatoare ;
- biosinteză crescută prin activarea histidin-decarboxilazei ;
- biodegradare scăzută.

S-au observat mari diferențe între sensibilitatea la histamină a diferitelor specii de animale (tab.45); astfel, cobaiul, din cauza marii sensibilități a musculaturii bronșice, sucombă prin asfixie la doze mult mai mici decît celelalte specii de animale de laborator.

tab.45. DL_{50} la unele animale de laborator (după G.Valette)

specia		DL_{50} (mg/Kg)
șoarece	i.v.	192-445
șobolan	i.v.	53o
cobai	i.v.	o,18-o,6o

In terapia cu histamină se pot produce unele accidente, care sînt exagerarea efectelor farmacologice, si anume :

- vasodilatația bruscă (determinată de doze peste 0,15 mg i.v. sau 0,5 mg c.s.) se manifestă prin înroșirea tegumentelor, cefalee, cresterea temperaturii cutanate, tahicardie; în cazuri grave, se produce scăderea masivă a tensiunii si colaps (șoc histaminic). Hiperpermeabilitatea capilară se exprimă prin eritem și prurit la locul admistrării ;
- contractarea mușchilor netezi bronhiolitici determină senzația de sufocare și creșterea frecvenței mișcărilor respiratorii ;
- secreția gastrică crescută și în special hiperaciditatea evidențiată de histamină poate produce arsuri epigastrice, grețuri și vărsături.

Simptomatologie

Intoxicația cu histamină rezultă de obicei din supradozare.

Ea se aseamănă cu șocul anafilactic și alergic, toate fiind de natură neurovegetativă.

Intoxicația histaminică este dominată de trei simptome: scăderea tensiunii; spasm general al mușchilor netezi si în special bronșici (cu asfixie); concentrația sanguină.

Administrarea parenterală a 0,5 mg histamină poate determina "triada lui Lewis": roșeață, edem,papulă.

ANTIHISTAMINICE DE SINTEZA

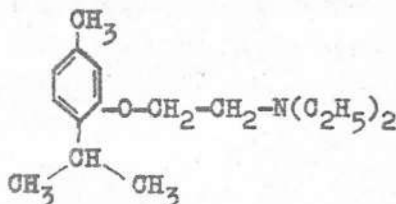
Istoric

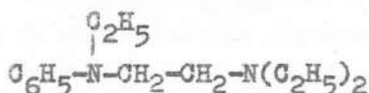
După ce au fost cunoscute efectele toxice ale histaminei, ca și analogia cu fenomenele din alergie și șocul anafilactic, s-a trecut la neutralizarea lor prin diferite mijloace.

S-a încercat întîi utilizarea histaminazei, dar rezultatele nu au fost satisfăcătoare, căci enzima se comportă în organism ca o proteină străină și este degradată pe cale enzimatică. Apoi s-au folosit medicamente simpaticomimetice, cu unele

efecte antagoniste față de efectele histaminei, ca adrenalina, efedrina, etc. Ulterior s-a trecut la sintetizarea substanțelor specifice antihistaminice, întîi în Franța (1937), apoi în SUA și alte țări.

Primii compuși erau de tipul fenoxietilamină sau timoxietildietilamină (929 F); prin înlocuirea oxigenului în gruparea eter cu gruparea aminică, s-a ajuns la diamine terțiare, de ex. N-dietil-amino-etil-N-etilanilină (1571 F):





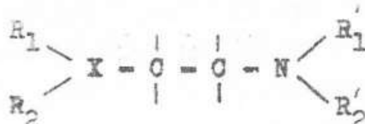
Aceste substanțe erau puțin active și în special erau prea toxice.

Structură chimică

Antihistaminicele de sinteză corespund următoarelor structuri:

- etilenamine substituite
- derivați fenotiazinici

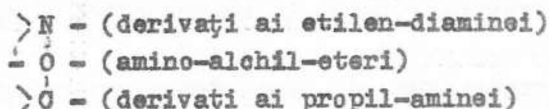
1. Etilenamine substituite cu formula generală:



în care :

- gruparea etil se află sub formă liniară sau este inclusă într-un ciclu (de ex.piperazina) ;
- radicalii R_1 și R_2 sînt grupări aril, aralchil sau heterociclice, cu greutate moleculară de minimum 15o ;
- Radicalii R_1' și R_2' de la azot sînt deobicei metili (s-a constatat că etilii cresc toxicitatea și scad activitatea antihistaminică); catena laterală bazică permite formarea unui compus oniu

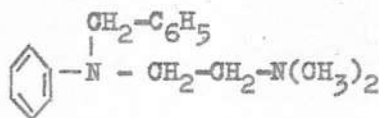
cu un acid ;
- radicalui X poate fi :



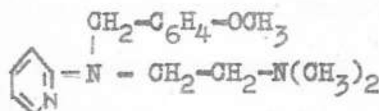
Dintre numeroasele antihistaminice vor fi menționate :

a. <u>Etilen-diamine</u>

- <u>Antergan</u>, N-fenil-N-benzil-N', N'-dimetil-etilen-diamină, primul antihistaminic folosit în clinică (1942) are activitate antihistaminică puternică, dar este rău tolerat la om, de aceea a fost înlocuit.

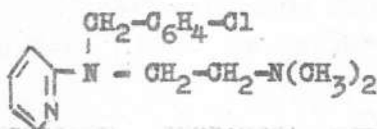


- <u>Mepiramin</u> (neoantergan, pirilamina), N-(2-piridil)-N-(4-metoxi-benzil)-N', N'-dimetil-etilen-diamina, antihistaminic mai activ decît anterganul și mai puțin toxic.

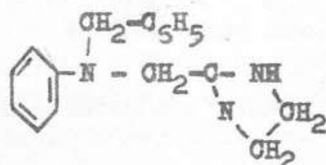


- <u>Tripelenamina</u> (Piribenzamina) se deosebește de precedentul prin absența grupei metoxi.

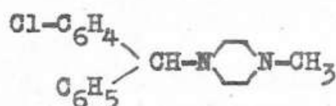
- <u>Nilfan</u> (Anafilin, Synopen, Suprastin, cloropiramin, halopiramin), are în plus, față de tripelenamină, un atom de clor.



- <u>Antazolin</u> (Fenazolin, Imidamin), 2-(N-fenil-N benzil-aminometil)-imidazolina, este primul compus în care gruparea dialchilamino a fost înlocuită cu un ciclu conținînd azot. Are efect antihistaminic moderat, dar este foarte bine tolerat.



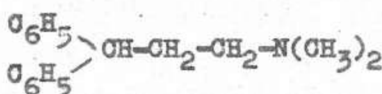
- <u>Clorciclizin</u> (Diparalen), 1-(p.clor-benzidril)-4-metil-piperazină, are activitate antihistaminică prelungită, similară



romerganului dar mai puţin intensă.
- Ciclizin, este produsul similar clorciclizinului, dar fără clor. Are proprietăţi antiemetice marcate.

b. Derivaţi ai propilaminei

- Feniramina, 3-fenil, 3-(2-piridil)-1-N, N-dimetilamino-propan;

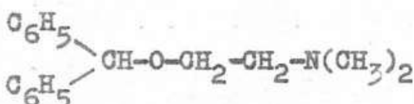


sub numele de Avil se foloseşte sarea feniraminei cu acidul paraaminosalicilic.

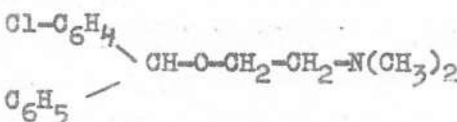
- Clorfeniramina (clorfenamina, clortrimetona) are în plus un clor substituit la un nucleu benzenic în poziţia para; aceasta intensifică şi prelungeşte acţiunea antihistaminică. Este unul dintre cei mai puternici antihistaminici.

c. Amino-alchili-eteri

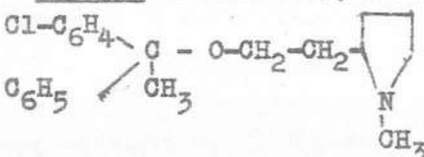
- Difenhidramina (Benadril, Benzhidramin), beta-dimetilamino-etil-benzidril-eter, antagonist al histaminei inferior derivatilor etilen-diaminici. Este antagonist şi al acetilcolinei (prin aceasta se aseamănă cu atropina şi cu unele tranchilizante, ca hidroxizina, benactizina). Produce sedaţie. Impreună cu teofilina intră în compoziţia preparatelor contra răului de miscare.



- Clorfenoxamină (Systral, Fenoxină): prin introducerea substituenţilor în poziţia para a unui nucleu benzenic se obţin produşi cu activitate antihistaminică superioară.

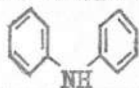


- Tavegyl (Meclastin), 1-metil-2[2(alfa-metil-p.clordifenil-metil-oxi)etil]pirolidină; are efect antihistaminic mult mai mare decît clorciclizina cu structură învecinată. Este bine suportat, nu este depresor al SNC, are margine de

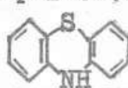


siguranţă mare.

2. **Derivaţi fenotiazinici.** S-au studiat o serie de compuşi difenilaminici şi s-a constatat că au activitate antihistaminică slabă. S-a trecut atunci la sinteza unor derivaţi difenilaminici în care cele două cicluri să fie unite printr-un atom de oxigen (fenoxazin) sau de sulf (fenotiazin); ultimii au fost mai activi şi s-a ajuns la sintetizarea seriei fenotiazinelor, dintre care unele au proprietăţi antihistaminice.

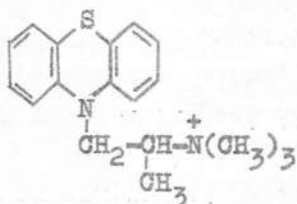


difenilamina

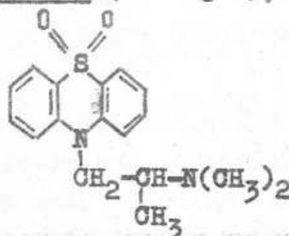


fenotiazina

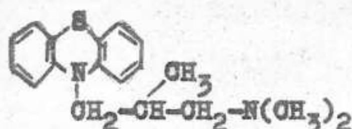
- Romerganul (fenergan, prometazin) (v.cap."neuroleptice") este antihistaminic de 25 de ori mai activ decît anterganul, iar acţiunea lui este mai prelungită; este depresor central, creşte rezistenţa capilară; proprietăţile anestezice locale sînt mai pronunţate decît la alte antihistaminice.
- Thiazinamium (Multergan) este sarea cuaternară de amoniu a romerganului. Gruparea amoniu cuaternar îi conferă, în afară de proprietăţile antihistaminice, şi activitate atropinică sau anticolinergică. Este mai puţin depresor al SNC, fiind utilizat ca antihistaminic în timpul zilei.



- Oxomemazin (Doxergan), este mai activ decît Multerganul şi mai puţin depresor al SNC.



- **Alimemazin** (trimeprazin) are, pe lîngă proprietăţi neuroleptice, şi activitate antihistaminică marcată.



Proprietăţi fizico-chimice

Substanţele antihistaminice sînt baze, utilizate sub formă de săruri acide. Acestea sînt substanţe albe, cristaline. Solubilitatea unor antihistaminice este prezentată în tab.46.

tab.46. Solubilitatea unor medicamente antihistaminice (după Clarke)

DERIVATUL	apă	etanol	eter	cloroform
mepiramin	maleat 1/o,5	1/2,5	greu sol,	1/1,5
tripelenamin	citrat 1/1 hidrocl.1/1	uşor sol. 1/6	greu sol. insol.	aproape ins. 1/4
nilfan	hidrocl, uşor sol.			
antazolin	hidrocl.1/5o	1/16	aproape ins.	greu sol.
clorciclizin	hidrocl.1/2	1/11	aproape ins.	1/4
ciclizin	hidrocl.1/125	1/12o	insol.	1/75
feniramin	amibosalicilat 1/1o	uşor sol.	puţin sol.	-
clorfeniramin	maleat 1/4	1/1o	greu sol,	1/1o
difenhidramin	hidrocl.1/1	1/2	greu sol.	1/2

Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţiile acute sînt destul de frecvente, deşi diferenţa între doza terapeutică şi doza toxică este mare. Ele se produc prin supradozare sau accidental (la copii), mai rar în tentative de sinucidere.

Absorbţie, metabolizare, eliminare

Antihistaminicele sînt uşor absorbite din tractul gastrointestinal şi de la locul injectării.

După absorbţie, se acumulează în ţesuturi (plămîn, splină,

ficat, creier, mușchi, piele), concentrația maximă fiind atinsă după o oră.

Metabolizarea are loc rapid, căci după 6 ore nu se mai regăsesc în țesuturi.

Eliminarea este completă după 24 de ore și se face sub formă de metaboliți și în foarte mică proporție ca atare.

Nu se cunosc metaboliții pentru toate antihistaminicele. La clorciclizin și ciclizin, calea majoră de biotransformare este demetilarea la compuși "nor", care se metabolizează la rîndul lor, căci nu sînt regăsiți ca atare. Difenhidramina este în majoritate hidrolizată la benzhidrol, iar acesta este conjugat cu acidul glicuronic.

<u>Proprietăți toxicologice, mecanism de acțiune</u>

Efectele farmacologice ale antihistaminicelor pot fi clasificate în :

- efecte antihistaminice ;
- efecte directe.

<u>Efecte antihistaminice</u>. Aceste medicamente nu influențează formarea și distrugerea histaminei în organism (se observă chiar, în mod paradoxal, că unele eliberează histamina din legăturile labile cu mastocitele sau proteinele tisulare); nu intervin nici în reacția antigen-anticorp.

Acțiunea lor se datorește competiției cu histamina la nivelul receptorilor celulari ai acesteia : ele împiedică accesul histaminei pînă la receptorul din celula efectoare și prin aceasta realizează blocajul reacției acesteia față de histamină. Mecanismul constă probabil în localizarea substanței antihistaminice la nivelul receptorului (inhibiție prin competiție), fără a provoca o reacție celulară.

S-a căutat să se explice competiția între histamină și antihistaminice prin analogia structurii chimice; totuși, există compuși cu mare activitate antihistaminică, în care nu se regăseste fractiunea structurală comună histaminei. De altfel, activitatea antihistaminică asupra vaselor și a permeabilității capilare depășește simpla neutralizare a efectelor histaminei;

de asemenea, unele efecte histaminice (de ex.activarea secreției gastrice) nu sînt anihilate de antihistaminice.

Datorită antagonismului competitiv, antihistaminicele pot anihila o parte din reacțiile histaminei și anume :

- constricția mușchilor netezi: reduc bronhoconstricția produsă prin administrare de histamină, ca și cea de natură alergică; neutralizează stimularea mușchilor intestinali (însă nu au efect în spasmul provocat de acetilcolină sau bariu) ;
- vasodilatația: efectul vasopresor al histaminei este redus, iar permeabilitatea capilară diminuată ;
- hipersecreția gastrică indusă de histamină nu este contracarată de antihistaminice ;
- reacțiile cutanate (edem, papule, prurit) provocate de injectare de histamină și datorite în special hiperpermeabilității capilare sînt ameliorate sau chiar anulate de administrarea antihistaminicelor local sau per os. Mecanismul constă, pe de o parte în acțiunea directă asupra capilarelor (împiedică dilatația și creșterea permeabilității), iar pe de altă parte, în acțiunea asupra țesutului nervos (scăderea congestiei prin blocarea impulsurilor nervoase). Același efect îl au și asupra reacțiilor cutanate alergice ;
- șocul anafilactic : substanțele antihistaminice ameliorează reacțiile anafilactice, fapt explicabil prin rolul jucat de histamină în aceste reacții. Totuși, ele sînt mai puțin eficiente decît în intoxicația produsă prin injectare de histamină. Se admite că antihistaminicele sînt mai active împotriva histaminei ajunsă la celulele efectoare pe calea circulației, decît împotriva histaminei eliberate intracelular în cursul reacției antigen-anticorp.

Efectele directe. In afară de acțiunea antihistaminică mai au loc :

- acțiunea anestezică locală, proprie tuturor antihistaminicelor;
- sistemul nervos central : se produce stimulare în doze mari și inhibare în doze terapeutice. Acest din urmă efect este mai evident la amino-alchil-eteri. Se produce o inhibare atît corticală

cît și a centrilor inferiori (antihistaminicele sînt folosite în tratamentul unor tulburări labirintice). Mecanismul inhibiției centrale nu este legat de activitatea antihistaminică și se aseamănă cu acțiunea centrală a atropinei și scopolaminei;
- acțiune vegetativă : majoritatea antihistaminicelor sînt slab parasimpaticolitice ;
- musculatura netedă : se produc ușoare spasme, prin acțiune directă, asupra intestinului, uterului și vezicii urinare.

Medicamentele antihistaminice sînt folosite pentru ameliorarea simptomatică a unor tulburări alergice cu eliberare de histamină, ca și în tratamentul "răului de mișcare", întreruperea vărsăturilor, etc.

Toxicitatea generală a antihistaminicelor este slabă (tab.47 și 48). Doza minimă letală este de 25-5o mg/kg (cu excepția clorfeniraminei : 5-1o mg/kg).

tab.47 DL_{50} pentru unele antihistaminice (după Clarke)

produsul		DL_{50} mg/kg	
mepiramin	oral	cobai șoareci	29o 325
antazolin	oral	șoareci	25o-1ooo
clorciclizin	oral	șoareci	347
ciclizin	oral	șoareci	147
feniramin	oral	cobai	217
		șoareci	185

Efectele secundare se produc la aproximativ 25 % din persoanele tratate. Frecvența cea mai mare o au :

Manifestările neuropsihice;

- deprimarea SNC (acțiune sedativ-hipnotică) este un efect secundar pentru care unele antihistaminice sînt chiar indicate în terapeutică; totuși somnolența care se prelungește și în

tab.48 Doza terapeutică şi doza toxică la unele antihistaminice (după Fréjaville)

produsul	doza terapeutică g	doza toxică g
tripelenamin	o,o5-o,6o	1,2o
antazolin	o,1o-o,6o	1,oo
clorciclizin	o,o6-o,2o	o,5
ciclizin	o,o1-o,25	o,5
difenhidramin	o,o6-o,36	2,o
clorfenoxamin	o,o2-o,o6	o,2
oxomemazin	o,o1-o,o4	o,1
alimemazin	o,oo5-o,o4	o,1

timpul zilei (deşi medicamentul fusese administrat seara- durata eliminării din organism fiind de 24 ore) tulbură desfăşuarea activităţii profesionale ;

- stimularea SNC : agitaţia, insomnie, tremor, halucinaţii, convulsii, sînt manifestări paradoxale ale unor antihistaminice în anumite situaţii: doze mari, durată lungă de administrare, subiecţi taraţi hepatic, cînd capacitatea de biotransformare a ficatului este depăşită.

Tulburări digestive : greţuri, dureri epigastrice, vărsături, sînt expresia acţiunii iritante asupra mucoasei gastrointestinale; senzaţia de uscare a mucoasei bucale se produce prin acţiune parasimpaticolitică, proprie unor antihistaminice.

Tulburări urogenitale: dificultăţi de micţiune, consecinţă a acţiunii iritante a metaboliţilor, precum şi hipotoniei muşchilor vezicali, datorită acţiunii parasimpaticolitice.

Manifestări alergice tegumentare (prurit, eritem) după administrare locală, dar şi per os, şi rareori hematologice (leucopenie, agranulocitoză).

Efecte teratogene : au fost semnalate pentru două antihistaminice care deşi foarte active, au fost eliminate.

Simptomatologie

Cazurile mai grave sînt date de antihistaminicele cu componentă atropinică importantă (s-au raportat cîteva zeci de cazuri mortale).

Intoxicația acută se manifestă prin :

- tulburări neurologice: excitatie, hipertermie, midriază; la copii predomină incoordonare motorie, halucinatii, delir; coma este de gradul II-III de profunzime (în absenta altor substanțe asociate) ;
- tulburări circulatorii: vasodilatație periferică (în special facială); tahicardie ;
- tulburări respiratorii: sînt datorite scăderii motilității ciliare bronșice și nu depresiunii respiratorii centrale.

Moartea se produce prin colaps cardiovascular (în deosebi la copii).

Tratament

- spălături stomacale (în absența convulsiilor și comei) și purgativ salin ;
- asistență ventilatorie, la nevoie ;
- tratarea convulsiilor (barbiturici rapizi i.v.), a hipertermiei (aplicarea de ghiață) și a tahicardiei (antifibrilanți).

Toxicologie analitică

Izolare: din soluții apoase alcaline, cu solvenți organici.

Identificare

1. Reacții de culoare

- pentru Nilfan :

- reacția Prudhomme: cu albastru de bromtimol se obține un complex colorat, extractibil cu cloroform, dînd culoare galbenă; în final, complexul este descompus prin extragere cu NaOH o,1 N și se fotometrează culoarea albastră la 6oo nm.

- pentru Clorciclizină:

- reacția cu acid sulfuric : la 1o mL clorciclizină hidroclorică se adaugă 2 ml H_2SO_4, cînd se obține culoarea galbe-

nă, care dispare dacă soluția este diluată cu apă.

- pentru alte antihistaminice de sinteză :

	H_2SO_4+ formald.	molibdat de amoniu	vanadat de amoniu	testul Vitali
mepiramin	purpur	purpur trece în brun	purpur	
tripelenamin	roșu-brun	galben-brun	galben-brun	
antazolin			roșu-purpur	roșu-închis trece în brun-portocaliu
ciclizin	galben-deschis	galben		
difenhidramin	galben	galben	galben	

2. Spectrofotometria în u.v. și i.r. (tab.49

tab.49 Spectrofotometria în u.v. şi i.r.

		u.v. (maxime)							i.r. (în KBr)		
		apă	metanol	etanol	NaOH 0,1 N	HCl 0,1N	HCl 0,01 N	H_2SO_4 0,1 N	A	B	C
mepiramin	bază								1490,1512, 1598	1247,1441	
mepiramin	maleat						239, 316				
tripelenamină	bază							239, 314			
	clorh.								1496	1592	770
nilfan	bază							221,338, 314	1494	1598	1442
antazolin	clorh.					241, 291					
clorciclizina	bază			230				232,258, 263,270, 276	1000	1135	752,128 1478
ciclizina	bază		259					225,257, 262,269	708	1150, 1447	745,759, 1285
feniramin	bază	256,262			261,268			262,266			
feniramin	maleat								1584	1461	1366
clorfeniramin	bază				261,268			265,271	1585	1465, 1486	1430
difenhidramin	bază							252,257			
difenhidramin	teoclat								699	1100	1448

CURARA, SUBSTANTE CURARIZANTE

Istoric

Din timpuri străvechi indienii din America de Sud (regiunea Amazonului și Orenocului) au folosit un extract de plante, cunoscut sub numele generic de "curara", pentru a-și otrăvi vîrful săgetilor; localnicii o denumeau și "otravă zburătoare".

Curara provine din unele plante din genul Strichnos și Chondodendron și se prezintă ca un lichid brun, vîscos, solubil în apă. In funcție de regiunea geografică, ea este depozitată în tuburi de bambus (tubocurara), în oale de pămînt (curara de "pot") sau în recipiente cu forma de ploscă constituite din fructul unor plante exotice (curara de "calebasse").

Prima mențiune asupra curarei datează în Europa din 1595 (W.Ragleisch). Claude Bernard (185o) a precizat sediul periferic al acțiunii paralizante a curarei; extractele brute fiind însă foarte toxice nu și-au găsit nici o întrebuințare terapeutică.

Clasificare

Se știe că anumite substanțe împiedică acțiunea acetilcolinei la diferitele nivele ale sistemului nervos periferic, unde aceasta își exercită rolul de mediator în transmiterea impulsului nervos, si anume :
- de la fibra postganglionară parasimpatică la organul efector;
- la nivelul sinapselor ganglionare (simpatice și parasimpatice);
- la placa motorie a nervilor scheletici (jonctiunea neuromusculară); (fig.8).

I. Substanțele care acționează la terminatiile fibrelor postganglionare parasimpatice sînt paralizante ale acestora, capabile să suprime acțiunea muscarinică a acetilcolinei. Ele sînt spasmolitice (antispastice) de tipul atropinei, scopolaminei, unor derivati de amoniu cuaternar ca benzilatul de colină, etc.

II. Substanțele care acționează la nivelul sinapselor ganglionare (simpatice și parasimpatice) sînt paralizante ale acestora, capabile să le stimuleze, apoi să le paralizeze (sau

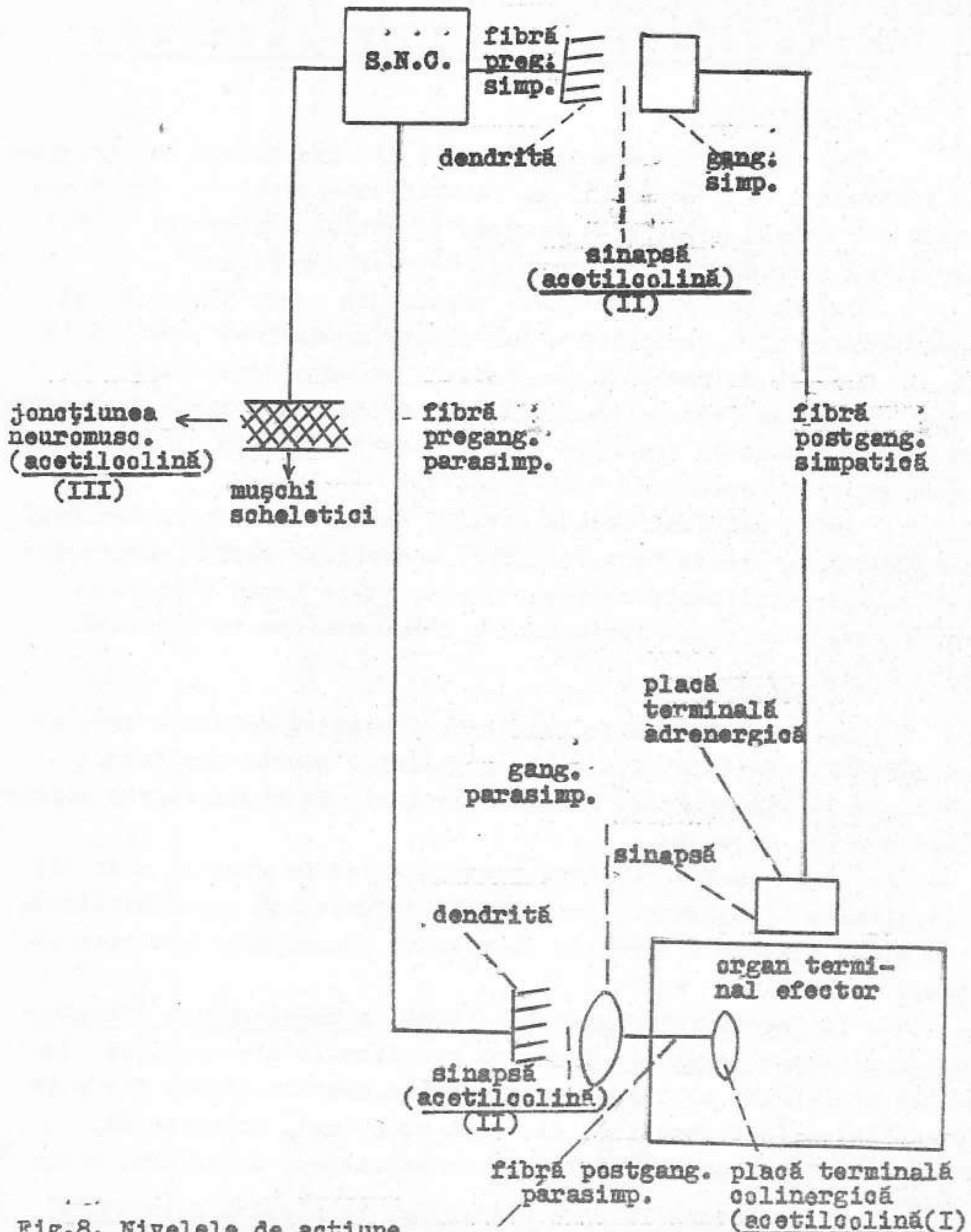


Fig.8. Nivelele de acţiune
ale acetilcolinei în transmiterea impulsului nervos
(după E. Cicrănescu)

numai să le paralizeze), inhibînd conducerea sinaptică. Ele si nicotina, sparteina, ganglioplegice de tip TEA, etc.

III. <u>Substanţele care acţionează la joncţiunea neuromusculară</u> (placa motorie care stabileşte conexiunea între nervii motori şi muşchi) sînt paralizante ale transmisiei neuromusculare.

In mod normal, atunci cînd un impuls nervos trece prin fibra colinergică, la nivelul plăcii motorii se eliberează acetilcolină, care produce depolarizarea plăcii. Cînd gradul de depolarizare este destul de intens pentru a excita fibra musculară din vecinătate, are loc contracţia musculară. Depolarizarea este de scurtă durată (mimi de secundă), căci acetilcolina este rapid hidrolizată, iar legătura neuromusculată devine liberă pentru a transmite un nou impuls.

Transmisia poate fi împiedecată :
- prin lipsă de acetilcolină (inhibarea formării sau deplasarea ei de pe placă) sau :
- prin exces (acumulare de acetilcolină sau adaus de substanţe acetilcolinomimetice), cînd are loc depolarizarea prelungită a plăcii, cu împiedecarea trecerii unui nou impuls.

Substanţele care împiedică transmisia neuromusculară acţionează deci prin următoarele mecanisme :

1. <u>Inhibarea formării acetilcolinei</u>, intervenind asupra sistemelor enzimatice cu rol în sinteza ei, ca : toxina botulinică, toxina tetanică, procaina.

2. <u>Deplasarea acetilcolinei prin competiţie</u> (substanţe acetilcolinocompetitive): de ex. curara şi unele curarizante de sinteză intră în competiţie cu acetilcolina pentru receptorii proteici, care le fixează în placa motorie, împiedecînd acţiunea depolarizantă a mediatorului, în cursul procesului de conducere normală. Ele paralizează muşchiul, nu prin suprimarea formării acetilcolinei sau a eliberării ei, ci prin modificarea răspunsului lui faţă de acetilcolină eliberată şi anume prin creşterea rezistenţei lui la depolarizare. Muşchiul poate fi excitat pe cale directă sau prin aplicare de ioni de K sau Ba, dar nu mai este excitat prin intermediul nervului. Substanţele anticolineste-

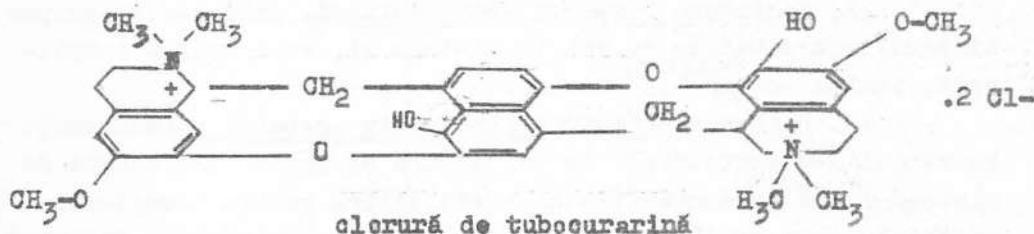
razice care cresc cantitatea locală de acetilcolină (ezerină, neostigmină, inhibitori prin depolarizarea transmisiei neuromusculare) permit acesteia să înlăture competiția, ocupînd din nou receptorii celulari.

3. Depolarizarea mușchiului (substanțe acetilcolinomimetice): de ex. unele curarizante de sinteză acționează ca și cînd un exces de acetilcolină ar inunda placa motorie. Ca urmare, zonele mușchiului din preajma plăcii se depolarizează, împiedecînd declanșarea undei de contracție. Aceste substanțe se adaugă la acetilcolina fiziologică și acționînd în același sens, provoacă depolarizarea care depășeste placa motorie și atinge mușchiul, întrerupînd transmisia între placa motorie și mușchi.

Structură chimică

I. Substanțe acetilcolinocompetitive

1. d-tubocurarina. Principii activi din curară sînt în majoritate alcaloizi cu funcție amoniu cuaternar. La 1864 Preyer a izolat curarina din curara brută, dar structura nu a fost cunoscută decît în 1935, cînd King a precizat formula principalului alcaloid, tubocurarina. Ea conține două inele tetrahidro-izochinolinice, în care atomii de azot sînt cuaternari. Izomerul α este mai activ. După 1940 s-au introdus în terapeutică primele prepara-

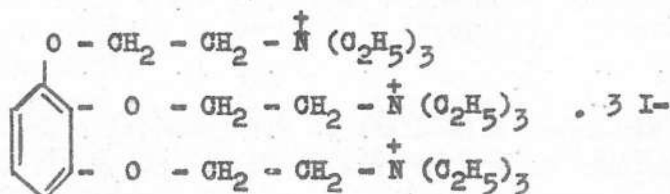


clorură de tubocurarină

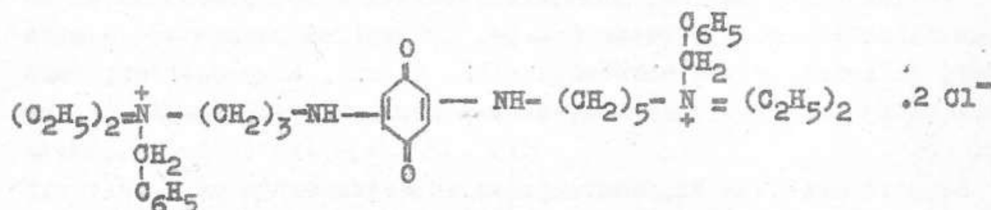
te de tubocurarină testate biologic

2. Dimetil-tubocurarina (clorura de metil : mecostrin, iodura de metil: metubin), obținută prin metilarea celor două grupări fenolice libere din tubocurarină. Este de 2-3 ori mai activă decît tubocurarina. Dacă în locul metililor se introduc alti alchili, activitatea curarizantă scade.

3. <u>Calamina</u>, triiodura de 1, 2, 3, tris (beta-trietil-amoniu-etoxi) benzen sau Flaxedil este de 5 ori mai puţin activă decît tubocúrarina.



4. <u>Benzochinoniu</u> (clorură: Miloton), clorura de 2,5 bis-(3 dietilamino-propilamino)-benzochinonă-bis-benzil, este de 5 ori mai activ decît tubocurarina.



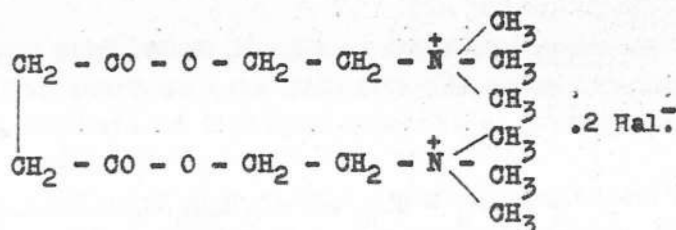
II. <u>Substanţe acetilcolinomimetice</u>

1. <u>Decametoniu</u> (iodura: sincurin) este de 4 ori mai activ decît tubocurarina, dar are durată de acţiune mai scurtă.

$$(CH_3)_3\overset{+}{N} - (CH_2)_{10} - \overset{+}{N}(CH_3)_3 \quad \cdot 2\,I^-$$

2. <u>Succinilcolina (suxametoniu)</u> (clorura: lanetin, bromura: micrelaxin, brevidil, iodura: cellocurin).

Considerînd structura tubocurarinei, dimetiltubocurarinei, mecametoniului şi succinilcolinei, s-a admis că proprietatea unor substanţe de a inhiba transmisia neuromusculară este



legată de structura moleculară cu două funcții amoniu cuaternar separate printr-un lanț de 1o elemente (C,O, etc.)(aprox.14 Å); totuși nici funcția amoniu cuaternar, nici distanța de 14 Å nu sînt indispensabile, căci se cunosc molecule fără aceste structuri care determină blocaj neuromuscular.

Proprietăți fizico-chimice

D-tubocurarina, dimetiltubocurarina, decametoniu și succinilcolina sînt substanțe albe, cristaline, inodore, cu gust amar; galamina este o substanță albă, amorfă, higroscopică; benzochinoniu prezintă o colorație roșie, proprie structurii chinoide.

Solubilitatea substanțelor curarizante în unii solvenți este prezentată în tab.5o.

tab.5o Solubilitatea unor substanțe curarizante (după Clarke)

compusul		apă	alcool	eter	cloroform
tubocurarină	clorură	1/2o	1/25	aproape ins.	aproape ins.
dimetiltuboc.	clorură	sol.	greu sol.	" "	f.greu sol.
	iodură	greu sol.	greu sol.	insol.	insol.
galamină(flaxedil)		1/o,6	1/115	insol.	1/15oo
decametoniu	iodură	1/1o	1/5o	aproape insol.	aproape insol.
succinilcol.	clorură	1/1	1/35o	insol.	greu sol.
	bromură	1/o,3	1/5	insol.	insol.
	iodură	sol.	greu sol.	insol.	greu sol.

Etiologia intoxicațiilor

Intoxicația acută are loc la administrare parenterală, prin supradozare terapeutică sau utilizare în cazuri contraindicate. Absorbția digestivă fiind foarte redusă, intoxicația nu se produce decît la doze masive luate per os.

Incidenţa accidentelor fatale la anestezia cu anestezice generale este crescută prin întrebuinţarea concomitentă a agenţilor blocanţi neuromusculari, căci dozele suficiente pentru relaxarea musculară pot depresa respiraţia în mod periculos, dacă nu se respectă condiţiile de securitate (respiraţia asistată aplicată rapid şi corect).

Absorbţie, metabolizare, eliminare

Absorbţia gastrointestinală a curarizantelor este foarte lentă şi incompletă.

După administrare parenterală, tubocurarina şi dimetilcurarina se repartizează în toate ţesuturile (nu se concentrează la nivelul plăcii neuromusculare). Ca şi ceilalţi produşi cuaternari de amoniu, ele nu pătrund mult în celulă, ci se răspîndesc în lichidele extracelulare. Aproximativ 1/2 din tubocurarină este distrusă rapid în organism, restul este regăsită neschimbată în urină.

Benzochinoniu este eliminată prin rinichi sub o formă activă, dînd urinii o culoare roz.

Fiind puternic ionizat, decametoniu ar fi de aşteptat să fie excretat nemodificat; totuşi s-a găsit, în proporţie de 20%, un metabolit neidentificat în urină, la 2 ore de la administrare.

Succinilcolina este hidrolizată de pseudocolinesteraza plasmatică, ceea ce explică durata sa scurtă de acţiune. Se formează întîi colină şi succinilmonocolină (mai activă decît succinildicolina, de 20-50 de ori) apoi aceasta se hidrolizează la colină şi acid succinic; durata de acţiune a compusului depinde deci de viteza de hidrolizare. La 1 din 2000 de subiecţi există un efect genetic: colinesterază plasmatică atipică, cînd, din lipsa hidrolizei, efectul succinilcolinei este mult crescut. In general excreţia este lentă.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Deşi mecanismele sînt diferite, atît substanţele acetilcolino-competitive, cît şi cele acetilcolinomimetice au aceeaşi acţiune: blocarea transmisiei neuromusculare, cu toate că condu-

cerea în nerv este normală, iar cantitatea de acetilcolină eliberată la nivelul terminațiilor nervoase este de asemenea normală.

Există însă și deosebiri între cele două categorii de curarizante; în cazul curarizantelor acetilcolinomimetice :

- mușchiul nu mai este excitat pe cale directă în zonele din preajma plăcii motorii ;
- mușchiul blocat prezintă fasciculații ;
- blocarea joncțiunii nu este anulată de fizostigmină, ci din contra, prelungită.

Acțiunile secundare și accidentele terapeutice sînt deasemenea diferite.

Curarizantele acetilcolino-competitive prezintă :
- acțiune histaminică, manifestată prin bronchospasm (prin constricția mușchilor striați) și edem pulmonar (prin hiperpearmeabilitate vasculară) ;
- blocaj (moderat) ganglioplegic : prin competiție cu acetilcolina se întrerupe transmisia influxului nervos la ganglionii autonomi. Blocajul este evidențiat prin tahicardie și hipotensiune (mai ales în asociere cu eter și halotan).

Ambele efecte sînt mai slabe la galamină și benzochinoniu decît la celelalte curarizante din acest grup. In plus, galamina are și activitate atropinică deosebită, care nu afectează transpirația, secreția salivară și motilitatea tubului digestiv, și care servește la evitarea apariției aritmiilor în cursul anesteziei cu ciclopropan.

La curarizantele acetilcolino-mimetice :
- paralizia este precedată de fibrilație musculară și contracții, denotînd stimularea mușchiului înainte de paralizie ;
- aparent în mod paradoxal, succinilcolina, deși cu durată scurtă de acțiune, produce în 10% din cazuri, depresiune respiratorie, persistentă după refacerea transmisiei neuromusculare ; acest fenomen pare a fi datorit unei modificări în mecanismul ei de acțiune: inițial este depolarizantă, iar ulterior deplasează acetilcolina prin competiție (ca și tubocurarina). Acest efect ar avea loc în special la nivelul mușchilor respiratori :

şi ar fi datorit modificării moleculelor proteice ale plăcii motorii, care devin capabile să răspundă la succinilcolină ca la curară.

Substanţele curarizante sînt mai periculoase la insuficienţii hepatici (biotransformarea devine lentă) sau renali (efectul este prelungit).

Substanţele care potenţează acţiunea curarizantelor (asocieri periculoase) sînt :

- pentru curarizante acetilcolinocompetitive: acetilcolina, relaxante, barbiturice, morfină, neomicină ;
- pentru curarizante acetilcolinomimetice : prostigmina (inhibă colinesteraza), ezerina, procaina (intră în competiţie cu acetilcolina pentru colinesterază), morfina, sărurile de potasiu, alcoolul.

Substanţele curarizante au multiple întrebuinţări terapeutice : în terapia anticonvulsivantă, în aplicarea metodelor fizioterapeutice la sechele de poliomielită, în psihiatrie, la electroşocuri (pentru prevenirea riscului de fracturi), în chirurgie, ca adjuvant în anestezie(pentru,că produce relaxarea musculară necesară unor intervenţii)(tab.51). Doza necesară pre-

tab.51. Dozele necesare unor curarizante pentru producerea relaxării musculare (după Dreissbach)

produsul		Doză iniţială (mg)	Durată maximă (min)
tubocurarină	clorură	6	12o
dimetiltubocurarină	clorură	2	12o
	iodură	2	12o
galamină (trietiliodură)		25-5o	12o
benzochinoniu		2	12o
decametoniu	iodură	1	6o
succinilcolină (clorură, bromură, iodură)		1o	3o

zintă variaţii individuale, în funcţie de viteza de formare a acetilcolinei şi hidroliza ei la nivelul plăcii motorii. Se con-

sideră limita superioară doza la care se produce paralizia tuturor mușchilor, chiar și a diafragmului (3o mg curara la un subiect de 7o kg) și limita inferioară, aceia care determină relaxare musculară chirurgicală (1o mg/7o kg).

Doza minimă letală a curarizantelor este apreciată la aprox. 5o mg parenteral (limita de siguranță între doza care determină relaxare musculară și doza care provoacă paralizia diafragmului este îngustă). In tab.52 sînt prezentate cîteva DL_{50} pentru unele curarizante.

tab.52. DL_{50} pentru unele curarizante

produsul	specia	calea de adminis-trare	DL_{50} mg/kg
tubocurarina	iepure	s.c.	1,25
	iepure	i.v.	o,25
galamină	iepure	s.c.	15,oo
	iepure	i.v.	5,5
decametoniu	șoarece	oral	>125

Simptomatologia

In accidentele prin curarizante, simptomatologia este dominată de :

- efectul curarizant : la început tonusul muscular este scăzut, apoi apar succesiv paralizia mușchilor, într-o anumită ordine: întîi mușchii mici (pleoape, urechi, faciali, cervicali, falange), urmați de mușchii membrelor și trunchiului și în sfîrșit de mușchii intercostali și ai diafragmului. Aceste tulburări sînt evidențiate prin diplopie, pareza pleoapelor, imposibilitatea deglutiției, relaxarea mușchilor cervicali ("căderea capului"), tulburări respiratorii și - în lipsă tratamentului - asfixie și moarte. Dacă blocajul neuromuscular este înlăturat, mușchii își revin în ordinea inversă paralizării, deci diafragmul își recapătă primul funcționalitatea. Revenirea este completă, pentru că substanțele au acțiune total reversibilă.

- acţiunea directă asupra centrilor respiratori bulbari contribuie la scăderea mişcărilor respiratorii ;
- eliberarea de histamină şi acţiunea ganglioplegică determină urticarie, bronhospasm, edem pulmonar, scăderea tensiunii, putînd ajunge la colaps cardiovascular (în special cu tubocurarină).

Tratament

Tratament simptomatic:
- ventilaţie asistată (aplicată de urgenţă), prelungită pînă la revenirea la normal a funcţiei respiratorii ;
- oxigenoterapie, eventual masaj cardiac, asigurarea permeabilităţii căilor aeriene ;
- combaterea bronhospasmului şi a acţiunii parasimpaticomimetică.

Tratament antidotic: este diferit, după tipul curarizantului:
- în cazul curarizantelor acetilcolino-competitive (curara naturală, tubo-curarina, dimetil-tubocurarina, galamina, benzochinoniu) tratamentul constă din anticolinesterazice, care permit acumularea de acetilcolină şi deci îndepărtarea inhibiţiei :
  - prostigmină, i.v., 1-3 mg
- în cazul curarizantelor acetilcolino-mimetice (decametoniu, succinilcolină), tratarea cu anticolinesterazice ar agrava depolarizarea prelungită, deja existentă. Nu există nici un antidot. Administrarea de calciu i.v. poate reduce apneea.

Toxicologie analitică

Izolare: tubocurarina este extrasă cu dicloretilen din plasma tratată cu tampon iodură de potasiu-glicocol.

Identificare:

1. Reacţii de culoare:

a) reacţia Prudhomme: cu albastru de bromtimol, curarizantele dau complexe colorate extractibile cu cloroform (culoare galbenă) şi descompuse prin tratare cu NaOH, cînd se dezvoltă culoarea albastră, fotometrabilă.

b) reacţia cu dipiridil-amină: se obţine un precipitat, care după separare se dizolvă în acetonă şi se fotometrează la

43o nm culoarea roşie dezvoltată.

c) reacţia Folin-Ciocîlteu: tubocurarina avînd un OH fenolic liber dă culoare albastră cu reactivul Folin-Ciocîlteu.

d) reacţia Millon: tubocurarina tratată cu reactivul Millon dezvoltă o culoare roşie-cireşiu.

e) alte reacţii de culoare

	molibdat de amoniu	vanadat de amoniu	reacţia Vitali
tubocurarina	albastru intens, trece în verde, apoi în galben	brun	purpur-brun/portocaliu-brun
dimetiltubocurarina	albastru, trece în verde		

2. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

	u.v. (maxime)			i.r. (KBr)		
produsul	apă	etanol	H_2SO_4 o,1 N	A	B	C
tubocurarina hidroch.	28o			1516	1228	112o,128o
dimetiltubocurarina		275,281				
galamina			226			
decametoniu iodură			227	91o,1479	965	
succinilcolina clorură				1724	1148	13o8

ANESTEZICE LOCALE DE SINTEZA

Istoric

Multă vreme singurul anestezic local cunoscut a fost cocaina. Treptat, s-au recunoscut desavantajele acesteia: toxicitate mare, risc de toxicomanie, domeniu restrîns de aplicare. S-a trecut atunci la elaborarea unor produşi de sinteză, care să nu aibă acţiune stupefiantă, dar să păstreze activitatea anestezică. S-au studiat elementele din structura cocainei, care păreau indispensabile acţiunii anestezice locale, şi după o serie de cercetări, cînd s-au sintetizat eucainele (1896), ortoformul (19oo), anestezina (19o2), stovaina (19o4), s-a descoperit procaina (Einhorn, 19o5); aceasta întruneşte cele mai multe dintre calităţile unui anestezic local.

Structură chimică

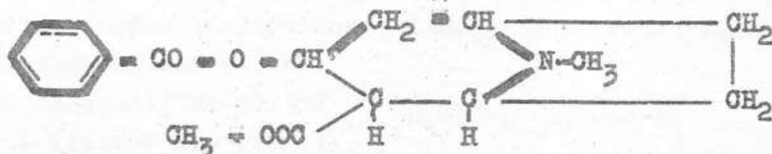
Anestezicele locale de sinteză corespund următoarelor structuri :

1. Amino-alcool esteri - $R - CO - O - Alc - N<$

Sînt cei mai vechi si mai numerosi : prototipul lor este procaina (novocaina), ester p.aminobenzoic al dietilaminoetanolului.

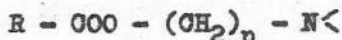
$$NH_2 - C_6H_4 - COO-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$$

Structura amino-alcoil-esterilor se regăseşte în cocaină:



structura cocainei (cu linii îngroşate, structura amino-alcoil-esterilor).

Ei conţin aşa numita grupă "ansetezicforă", compusă dintr-un rest de ester al unui acid organic, cu un aminoalcool:



$$R - COO - (CH_2)_n - N<$$

Prin varierea celor trei elemente structurale :

- restul de acid organic (-R-COO-), lipofil : ac.benzoic, p.aminobenzoic,p.aminobenzoic substituit, etc.;
- catena intermediară - $(CH_2)_n$ - ;
- restul de amină alifatică - N hidrofil, (N poate fi cuprins într-un ciclu) s-a modificat atît activitatea anestezică, cît şi toxicitatea, rezultînd numeroşi compuşi; cîţiva dintre aceştia sînt prezentaţi în tab.53. Trebuie însă să existe un anumit echilibru între restul lipofil şi restul hidrofil, căci liposolubilitatea este indispensabilă fixării pe fibra nervoasă şi activităţii anestezice locale, iar hidrosolubilitatea este necesară utilizării, (anestezicele locale sînt administrate în soluţie apoasă).

2. Amino-alcoil amide



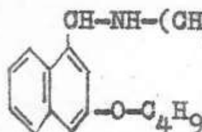
$$R - CO - NH - Alc.- N<$$

Ele rezultă teoretic din înlocuirea unui atom de oxigen a funcţiei ester, cu gruparea isosterică NH. Compuşii sînt mai stabili, căci sînt hidrolizaţi mai lent.

Derivatul corespunzător procainei (procainamida) nu are activitatea anestezică, dar deprimă cordul (este antifibrilant).

$$H_2N-C_6H_4-CO-NH-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$$

Compusul cel mai important din această clasă derivă de la acidul cinconinic şi este cincocaina (percaina, nupercaina, dibucaina) sintetizată în 1929. Este unul din cei mai activi şi mai toxici anestezici locali cunoscuţi(mai activ decît cocaina de loo ori pe suprafaţă, de lo ori în infiltraţii, dar şi de lo ori mai toxic). Are acţiune toxică asupra cordului, accentuată şi de eliminarea lentă. Este instabil la încălzire, ceea ce împiedică sterilizarea.

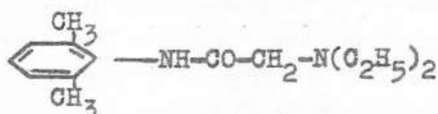


tab.53. Anestezici locali de sinteză cu structură amino-alcoil-esterică

produsul		formula chimică
procaina	novocaina	$H_2N-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
butacaina	butelina butina	$H_2N-C_6H_4-COO-(CH_2)_3-N(C_4H_9)_2$
nepaina	amilzina	$H_2N-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-NH(CH_2)_4CH_3$
clorprocaina	nesacaina	$H_2N-C_6H_3(Cl)-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
tetracaina	ametocaina pantocaina decicaina	$C_4H_9HN-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
proximeta-caina	proparacaina oftaina	$CH_3-(CH_2)_2-O-C_6H_3(NH_2)-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
propoxicaina	blocaina ravocaina	$H_2N-C_6H_3(O-(CH_2)_2-CH_3)-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
ciclometi-caina	surfacaina surfatesin	$C_6H_{11}-O-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(C_5H_9CH_3)$
stovaina	amileina amilocaina	$C_6H_5-COO-C(CH_3)(C_2H_5)-CH_2-N(CH_3)_2$
hexilcaina	hostecaina ciclaina	$C_6H_5-COO-CH(CH_3)-CH_2-NH-C_6H_{11}$
piperocaina	meticaina	$C_6H_5-COO-(CH_2)_2-N(C_5H_9CH_3)$

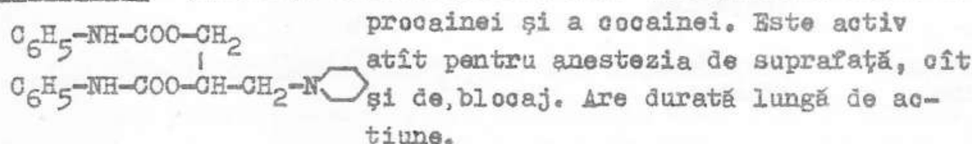
3. Amino-acil-amide (anilide substituite) R-NH-CO-Alc-N<

Cel mai însemnat reprezentant este **xilina** (xilocaina, lignocaina, lidocaina), sintetizat în 1943 (Löfgren), introdus în terapeutică în 1948. Este de 2 ori mai activ şi de durată mai lungă decît procaina; se pretează şi pentru anestezia mucoaselor. Nu este iritant şi este puţin toxic. Este stabil la sterilizare.



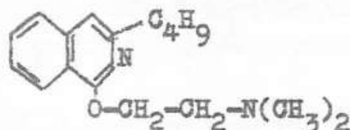
4. Amino-alcoil-uretani - $R-NH-CO_2-Alc-N<$

Uretanii derivaţi de la anilină sau compuşi azotaţi mai complecşi (de ex.carbazolul) au dat anestezici locali activi, ca diperodonul (diotan). Toxicitatea sa este intermediară între a procainei şi a cocainei. Este activ atît pentru anestezia de suprafaţă, cît şi de blocaj. Are durată lungă de acţiune.

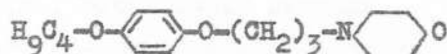


5. Amino-alcoil-eteri R-O-Alc-N<

Din această serie fac parte quinisocaina (cuotan, dimetisocaina), un derivat al izochinoleinei, şi pramocaina (praxomina, tronotan), ambii anestezici de suprafaţă foarte activi, folosiţi la anestezia mucoaselor (nu însă în oftalmologie,căci sînt iritanţi) şi a leziunilor cutanate prurigene.



quinisocaina



pramocaina

Multitudinea anestezicelor locale de sinteză arată că nu s-a găsit încă produsul ideal, cu următoarele proprietăţi :
- farmacodinamice: activitate anestezică rapidă, de lungă durată şi asupra tuturor tipurilor de fibre nervoase ; acţiunea rever-

sibilă; lipsa acţiunii iritante (a mucoaselor sau ţesutului subcutanat); lipsa toxicităţii generale şi a efectelor secundare nocive, sau margine de siguranţă mare;
- fizico-chimice: hidrosolubilitate (pentru a permite injectarea şi difuzarea); stabilitate la temperatura ordinară şi la temperatura de sterilizare.

Chiar procaina şi xilina - cel mai mult folosite în prezent - au durată relativ scurtă (în special procaina), nu dau anestezie de suprafaţă, iar accidentele idiosincrazice pot fi deosebit de grave.

Proprietăţi fizico-chimice

Solubilitatea unor anestezice locale de sinteză este prezentată în tab.54.

tab.54. Solubilitatea unor anestezice locale de sinteză (după Clarke)

produsul		apă	etanol	eter	cloroform
procaina	hidrocl.	1/1	1/15	aproape ins.	greu sol.
butacaina	sulfat	1/1	1/1(la cald)	insol.	greu sol.
nepaina	hidrocl.	sol.	greu sol.	insol.	insol.
clorprocaina	hidrocl.	1/20	1/100	aproape ins.	greu sol.
tetracaina	hidrocl.	1/8.	1/40	insol.	1/22
proximetacaina	hidrocl.	sol.	sol.(la cald)	-	-
propoxicaina	hidrocl.	f.sol.	greu sol.	insol.	greu sol.
ciclometicaina	sulfat.	1/50	1/50	-	1/227
stovaina	hidrocl.	1/2	1/3(alc. absolut)	aproape ins.	uşor sol.
hexilcaina	hidrocl.	1/17	uşor sol.	aproape ins.	uşor sol.
piperocaina	hidrocl.	1/2	1/5	aproape ins.	solubil
cincocaina	hidrocl.	1/0,5	uşor sol.	insol.	uşor sol.
xilina	hidrocl.	1/0,7	1/1,5	insol.	1/40
diperodonul	hidrocl.	1/100	sol.	insol.	-
quinisocaina	hidrocl.	1/8	1/3	greu sol.	1/2
pramocaina	hidrocl.	uşor solubil	uşor sol.	greu sol.	1/35

Anestezicele locale sînt baze, întrebuinţate sub formă de clorhidraţi (cu excepţia butacainei şi ciclometicainei, folosiţi ca sulfaţi, deoarece clorhidraţii sînt insolubili în apă), substanţe albe, cristaline. Bazicitatea fiind slabă, sînt puţin ionizabili:



$$R \equiv N.HCl \longrightarrow R \equiv N.H^{+} + Cl^{-}$$

Pătrunderea substanţei active la locul de acţiune şi eficacitatea anesteziei locale depind de eliberarea bazei, respectiv de pH-ul mediului :

- în mediu uşor alcalin (mediul lichidelor organismului), soluţia devine opalescentă prin eliberarea particulelor $R \equiv N.H^{+}$; acestea sînt absorbite rapid, căci se fixează prin forţe Van der Waals pe grupele polare ale structurii lipoproteice ale membranei celulei nervoase;
- în mediu mai alcalin, aceste particule, eliberate în mai mare cantitate, tind să aglutineze, ceea ce încetineşte sau chiar împiedică pătrunderea bazei în celula nervoasă;
- în mediu uşor acid (zona din jurul unui focar de infecţie), clorhidraţii sînt puţin activi, pentrucă nu sînt hidrolizaţi.

Prin salifierea bazei cu alţi acizi decît HCl, se modifică condiţiile de resorbţie, deci rapiditatea, intensitatea şi durata acţiunii anestezicului : astfel, carbaina (carbonatul de procaină) are activitate anestezică asupra mucoaselor de 8 ori mai mare decît clorhidratul.

Anestezicele locale scad tensiunea superficială a apei, ceea ce favorizează pătrunderea lor în formaţiile lipidice.

Etiologia intoxicaţiilor

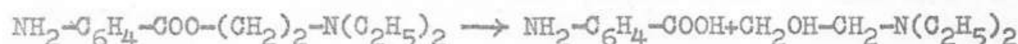
Accidentele au loc ca urmare a supradozării terapeutice, a greşelilor de tehnică, dar mai ales a sensibilităţii şi reactivităţii individuale, chiar la doze terapeutice.

Absorbţie, metabolizare, eliminare

După administrare parenterală, anestezicele locale de sinteză sînt absorbite rapid (fapt la care contribuie acţiunea lor vasodilatatoare); pătrunderea prin tegumentele intacte este

foarte redusă (pentru preparatele apoase); intensitatea absorbției prin mucoase, cornee,, tegumentele arse sau rănite depinde de anestezic (este mai redusă la procaină şi activă la tetracaină, cincocaină,etc.); după ingestie nu se observă efecte sistemice, căci sînt hidrolizate destul de rapid; totuşi, doze masive pot determina methemoglobinemie, în cazul derivaţilor acidului p.aminobenzoic.

Procaina este scindată hidrolitic, sub influenţa procainesterazei, în acid p.aminobenzoic şi dietilaminoetanol :

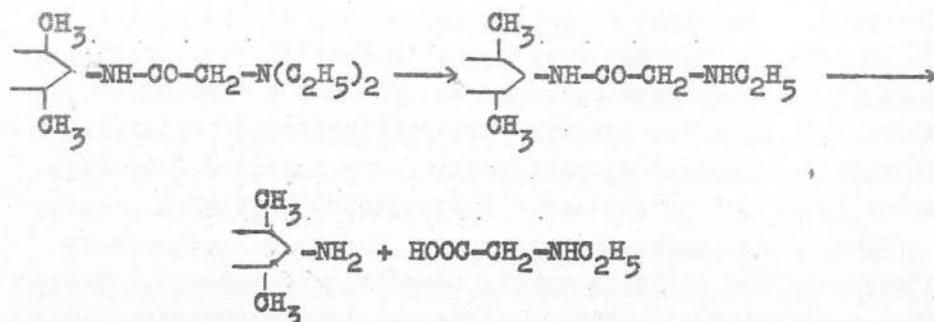


$$NH_2-C_6H_4-COO-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2 \longrightarrow NH_2-C_6H_4-COOH+CH_2OH-CH_2-N(C_2H_5)_2$$

Hidroliza are loc în organe (în special în ficat), în alte ţesuturi şi în sînge, în care,enzima este prezentă. Ea se petrece rapid: în sînge în 2o min., în ficat în 1o min. se distruge 5o% din doza letală. Din ac.p-aminobenzoic, 8o % este eliminat în urină ca atare sau acetilat; din dietilaminoetanol,.3o % este regăsit în urină, restul fiind probabil metabolizat. Procainesteraza este sintetizată exclusiv în ficat, de aceea afectarea hepatocitului, cu scăderea sintezei acestei enzime, întîrzie hidroliza şi deci accentuează efectele toxice ale medicamentului.

Ceilalţi amino-alcoil-esteri sînt mult mai lent hidrolizaţi.

Xilina este întîi parţial dezalchilată, apoi hidrolizată la nivelul legăturii amidice :



Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Acţiunea anestezică locală a acestor medicamente este rezultatul blocării influxului nervos, atît în fibra nervoasă, cît şi la terminaţiile nervului. Anestezicele locale pot da :
- anestezie de suprafaţă, cînd prin îmbibarea mucoaselor, anestezicul se absoarbe, împiedecînd recepţionarea stimulului şi transmiterea impulsurilor senzoriale ;
- anestezie de infiltraţie, cînd prin injectare intradermică sau subcutanată se obtine contactul direct al terminaţiilor nervoase cu anestezicul şi paralizarea lor ;
- blocaj anestezic, cînd prin introducerea anestezicului în apropierea unui trunchi nervos principal se realizează paralizia senzitivă şi motorie a unor regiuni mai întinse ;
- anestezia rahidiană, este un blocaj anestezic larg, căci prin introducerea anestezicului în lichidul cefalorahidian se blochează conducerea impulsului nervos la nivelul măduvei.

Spre deosebire de cocaină, anestezic de suprafaţă, anestezicele de sinteză sînt indicate în special în anestezia de infiltratie şi blocaj.

Inhibiţia fibrelor nervoase are loc într-o anumită ordine: în primul rînd este blocată conducerea influxului sensibil (şi anume sensibilitatea dureroasă, apoi termică şi tactilă) şi ulterior conducerea influxului motor; această deosebire de sensibilitate depinde de grosimea diferită a celor două feluri de fibre.

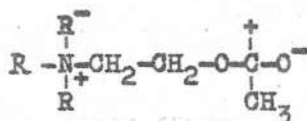
In ceea ce priveşte mecanismul instalării anesteziei, se ştie că în stare de repaus, membrana celulară a neuronilor este polarizată, deoarece există o repartiţie inegală a ionilor de o parte şi de cealaltă a membranei : între interior (negativ) şi exterior (pozitiv) se creiază o diferenţă de potenţial.

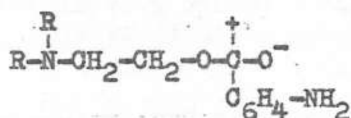
Cînd nervul este excitat, nu se produce o depolarizare (concentraţie ionică egală de ambele părţi ale membranei), ci o inversiune a polarizării; exteriorul fibrei devine negativ. Aceasta corespunde cu scăderea bruscă a rezistenţei electrice a membranei, care devine prealabilă la intrarea Na^+ şi ieşirea

prin compensație a K^+.

După teoria lui Nachmansohn, creșterea permeabilității membranei celulare în momentul excitației s-ar datora acțiunii acetilcolinei, prezentă în toți nervii (sensibili, motori,autonomi). Ea intervine numai în interiorul celulei, căci nefiind liposolubilă nu poate trece în mediul extracelular decît la nivelul terminatiilor nervoase. In cursul excitării nervului, acetilcolina este eliberată din complexul inactiv și fixată pe un receptor proteic. Deși în momentul următor este hidrolizată de acetil-colinesterază, esterul și-a exercitat rolul : permeabilitatea membranei crește și schimbul ionic are loc.

Anestezicele locale au structură și proprietăți asemănătoare acetilcolinei: de aceea se fixează pe receptorii proteici și împiedică prin competiție acțiunea ~~acțiunea~~ acetilcolinei.


acetilcolină


procaină

Creșterea permeabilității membranei pentru ionii Na^+ nu mai are loc și trecerea influxului nervos este blocată. Deoarece nu sînt hidrolizate atît de rapid ca acetilcolina, inhibitia este persistentă.

Se observă o asemănare între actiunea curarei la nivelul plăcii motorii a mușchiului striat și acțiunea anestezicelor locale la nivelul fibrei nervoase: în ambele cazuri se intervine prin competiție cu acetilcolina, fără a se produce deporalizare. Există însă și o diferență : anestezicele locale, spre deosebire de derivații de amoniu cuaternar, pot traversa învelișul lipoproteic al fibrelor nervoase.

Explicația activității anostezicelor locale prin competiție cu acetilcolina datorită asemănării structurale, nu justifică totuși activitatea acelor anestezice, a căror structură este deosebită de a acetilcolinei.

Intensitatea activităţii anestezice variază cu ritmul şi calea de administrare, doza şi concentraţia soluţiei, ca şi cu reactivitatea individuală.

In afară de anestezie, administrarea locală determină:
- efect iritativ, dureri, leziuni celulare, superficiale sau mai profunde ;
- efect vasodilatator; spre diferenţă de cocaină, anestezicele locale de sinteză şi în special procaina sînt vasodilatatoare. Acesta este un inconvenient, căci favorizează difuzarea anestezicului în organism, cu reducerea efectului local anestezic (durata anesteziei locale este proporţională cu timpul în care se găseşte în contact efectiv cu ţesutul nervos) şi creşterea efectelor secundare adverse. Se reduce acest inconvenient prin adaus de adrenalină, care însă adăugată aceleia eliberate în organism datorită stress-ului emoţional, poate declanşa tahicardie şi oprire cardiacă în diastolă; de aceea se administrează subiectului barbiturice pentru prevenirea stress-ului.

Acţiunea asupra sistemului nervos central se manifestă prin :
- analgezie generală (în administrare parenterală), probabil prin efect central al anestezicului sau a metaboliţilor; durerea postoperatorie şi a arsurilor scade, acţiunea morfinei este potenţată ;
- excitare centrală : de la agitatie pînă la convulsii, urmată de depresarea SNC cu inhibarea centrilor termoregulatori, vasomotori, respiratori.

Acţiunea asupra sistemului nervos vegetativ se manifestă prin :
- blocarea transmisiei la nivelul sinapselor ganglionare (acţiune ganglioplegică) şi a plăcilor motorii, prin inhibarea formării acetilcolinei (substanţe anticolinergice); efectele se însumează cu ale curarei ;
- potenţarea efectului adrenalinei, prin acţiune ganglioplegică şi prin inhibarea aminooxidazei ;
- blocarea receptorilor histaminoergici (efect antihistaminic);

- suprimarea efectelor nicotinei și a toxicelor nicotinice,prin acțiune ganglioplegică (simpatică și parasimpatică).

Acțiunea asupra musculaturii (striate și netede);
- procaina este relaxantă și se opune efectelor excitante asupra mușchilor a cafeinei, acetilcolinei, ezerinei, nicotinei, fapt explicat prin acțiunea curarizantă; asupra mușchilor netezi are de asemenea efect spasmolitic.

Acțiunea asupra sistemului cardiovascular :
- după administrare generală, anestezicele locale acționează deprimant asupra miocardului, modificînd excitabilitatea, conducerea și contractibilitatea; dozele toxice determină oprirea cordului în diastolă ;
- asupra vaselor sanguine, sînt vasodilatante, ceea ce împreună cu deprimarea cardiacă duce la hipotensiune.

Aceste acțiuni diferite la nivelul unor aparate și sisteme explică variatele aplicații terapeutice. In afară de întrebuințarea ca anestezice locale, ele servesc ca ganglioplegice (astm, dispnee, angor, arterită, etc.), anticontracturante și analgezice (în chirurgie, obstetrică și medicina generală).

Toxicitatea generală variază în limite largi, în funcție de compus, grad de resorbție, calea și ritmul de administrare, doză, concentrația soluției, ca și reactivitatea individuală; procaina este cea mai putin toxică (tab.55), la om DML = 2 g.

Rezultatele experimentale demonstrează că același mecanism este responsabil de acțiunea anestezică locală și de toxicitatea generală,.pe cînd acțiunea iritativă locală este atribuită altor mecanisme.

Accidentele și efectele secundare nocive apărute la administrarea anestezicelor locale de sinteză pot fi astfel grupate :

<u>Accidente idiosincrazice</u> (alergice) grave, uneori mortale, survin chiar la administrarea dozelor curente terapeutice (o,ol-o,lo g procaină în infiltrație). Se produc tulburări respiratorii (prin deprimarea centrilor respiratori bulbari), cardiovasculare (prin deprimarea cordului și vasodilatație periferică)

tab.55. DL_{50} la unele anestezice locale de sinteză
(după Clarke)

produsul			DL_{50} mg/kg	
procaina	iepure	s.c.	460	
	iepure	i.v.	55	
	soarece	oral	900	
butacaina	iepure	s.c.	50	
	iepure	i.v.	12	
	şobolan	oral	150	
nepaina	cobai	i.v.	10-40	
	iepure	i.v.	28	
	şobolan	i.v.	25-30	
tetracaina	şoarece şi iepure	i.v.	8	
stovaina	şoarece	s.c.		350 (doză mi-
	iepure	s.c.		178 mină le- tală)
piperocaină	sobolan	i.v.	20	
cincocaina	iepure	s.c.	10	
	iepure	i.v.	2,5	
xilina	iepure	i.v.	15-34	
	iepure	i.p.	142	
	iepure	s.c.	425	
quinisocaina	şobolan	i.p.	50	

şi neuropsihice (prin stimulare centrală), toate fiind exagerarea efectelor secundare ale procainei. S-a considerat iniţial că xilina nu dă manifestări alergice, fapt infirmat în prezent; poate fi însă încercată în cazuri de sensibilizare la procaină. La prima administrare a medicamentului, manifestările de sensibilizare, deşi grave, sînt rareori mortale şi revenirea are loc după aprox.20 min, însă următoarea administrare determină apariţia aceloraşi fenomene, dar de data aceasta sfîrsitul letal se

produce într-un procent ridicat.

<u>Manifestările de sensibilizare</u> (alergice) sînt :

- erupții cutanate (maculare, papuloase, urticariene) a căror intensitate și localizare depinde de modul de administrare; cel mai frecvent erupțiile apar la aplicarea locală pe piele, de ex. loțiunea cu procaină (gerovital) folosită pentru regenerarea foliculului pilos, cînd iritația este la început locală, iar ulterior poate cuprinde și suprafețe mai întinse ;
- dispneea paroxistică : greutate în respirație însoțită de anxietate, este consecința spasmului bronșic (prin eliberare de histamină), la care se adaugă insuficiența musculaturii intercostale și diafragmice (prin acțiunea ganglioplegică a procainei);
- amețeli, grețuri, vărsături, însoțesc de obicei celelalte două manifestări de sensibilizare.

<u>Tulburările cardiovasculare</u> sînt :

- vasodilatația : în doze mici și administrare locală, ea se produce prin acțiune musculotropă directă asupra musculaturii netede a vaselor, și permite rezorbția rapidă a medicamentului; în doze mari, vasodilatația duce la hipotensiune, rareori la colaps cardiovascular, hipotensiunea fiind consecința atît a acțiunii musculotrope directe, cît și a actiunii ganglioplegice. Xilina este mai puțin vasodilatatoare (adausul de adrenalină este facultativ);
- bradicardia este datorită deprimării conductibilității cardiace, ca și deprimării bulbare; aceasta din urmă este parțial redusă prin acțiunea parasimpaticolitică a procainei, încît în ansamblu bradicardia este rareori atît de accentuată ca să determine stop cardiac.

<u>Tulburări neurologice</u> : intensitatea si calitatea acestora variază în funcție de calea de administrare :

- după administrare rahidiană apar :
    - cefalee intensă și de durată (pînă la cîteva săptămîni) și care nu poate fi evitată chiar dacă s-au luat măsurile necesare pentru instalarea bolnavului într-o po-

ziţie corectă; ea se datoreşte atît pierderii de lichid cefalorahidian, cît şi acţiunii directe a anestezicului ;

-hipotensiune, consecinţa paraliziei fibrelor simpatice din rădăcinile anterioare ale nervilor rahidieni, ca şi a vasodilataţiei determinate de substanţă ;

- nevrite, mielite, paralizii ale nervilor cranieni,etc. şi sindromul "cozii de cal" (modificări de sensibilitate şi motilitate ale membrelor inferioare şi tulburări sfincteriene), sînt tulburări grave, dar rar întîlnite.

- după administrare intravenoasă (5oo mg procaină pentru obtinerea analgeziei) pot surveni:
  - convulsii de scurtă durată (3o min.) şi care cedează la fenobarbital;
- indiferent de modul administrării, sînt frecvente :
  - cefaleea, greţuri, vărsături, datorite actiunii directe ale anestezicului asupra SNC şi/sau unor manifestări de sensibilizate a organismului.

<u>Unele asocieri medicamentoase</u> dau rezultate nedorite:

-.asocierea cu <u>sulfamidele</u> : prin hidroliză, esterii acidului p.aminobenzoic eliberează ac.para-aminobenzoic. Acesta este un component al acidului pteroilglutamic, factor necesar dezvoltării bacteriilor. Activitatea antibacteriană a sulfamidelor se bazează.pe substituirea lor (din cauza asemănării structurale cu ac.p.aminobenzoic) în sinteza ac.pteroilglutamic şi pe formarea unui compus lipsit de activitate metabolică, ceea ce determină distrugerea bacteriilor. Acidul p.aminobenzoic rezultat din hidroliza anestezicelor locale actionează competitiv cu sulfamidele în sinteza acidului pteroilglutamic, punînd la dispozitia bacteriilor factorul activ şi putînd determina chiar rezistenţă microbiană; ,

- asocierea cu <u>acidul p.aminosalicilic</u> (PAS): acidul p.aminobenzoic eliberat intră în competiţie cu ac.p.aminosalicilic în acţiunea bacteriostatică asupra bacilului Koch, anulînd efectul

PAS şi putînd duce la instalarea rezistenţei microbiene ;
- asocierea cu penicilina în scopul reducerii acţiunii iritante a acesteia este contraindicată, deoarece se formează un precipitat care întîrzie absorbţia antibioticului de la locul injectării.

Simptomatologie

Accidentele anestezice au loc, către sfîrşitul sau după terminarea anesteziei, cînd se observă :
- în prima fază, senzaţie de opresiune toracică, anxietate, paloare, midriază, tahicardie, puls filiform, transpiratii, cefalee, agitaţie sau somnolenţă; aceste semne pot lipsi, instalîndu-se direct:
- faza a doua: - atingerea centrului respirator bulbar (respiraţie superficială, apoi dificilă, cianoză pînă la oprirea respiraţiei);
- inhibarea centrului vasomotor (hipotensiune şi bradicardie, putînd duce la colaps cardiac şi circulator) ;
- manifestări neurologice (hiperexcitabilitate, precedînd paralizia musculaturii striate şi coma).

După cum predomină una sau alta dintre aceste manifestări, se disting : forma convulsivă (5o % din accidente) ; forma respiratorie; forma vasculară.

In cursul administrării i.v. a procainei poate surveni brusc accidentul idiosincrazic : colaps cu paloare, prăbuşire tensională, lipotimie, pierderea cunoştinţei, urmată deseori de moarte; nu se observă în acest caz manifestări neuropsihice.

Tratament

- combaterea insuficienţei respiratorii, prin :
  - respiraţie artificială, oxigenoterapie, masaj cardiac; vor fi evitate stimulantele centrilor respiratori (lobelina, cafeina,etc.), căci pot accentua tulburările neuropsihice ;
- combaterea tulburărilor cardiovasculare : substanţele simpaticomimetice (adrenalină, efedrină) redresează atît deprimarea cardiacă, cît şi tonusul vascular ;
- combaterea tulburărilor neuropsihice: deprimante ale SNC (bar-

biturice cu durată scurtă de acţiune i.v.).

Toxicologie analitică

Izolare: din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de culoare

- pentru procaină :

a) Reacţia de diazotare şi cuplare cu NED: culoare roşie-portocalie.

b) Reacţia cu coloranţi acizi (Prudhomme): cu albastru de bromtimol, verde de bromcrezol, tropeolin OO, etc. se obţin complecşi coloranţi, extractibili în cloroform.

c) Reacţia cu gruparea carbonil (furfural, PABA, aldehidă glutaconică,etc.): se formează baze Schiff, colorate de la galben la roşu.

- pentru xilină :

a) Reacţia cu azotat mercuric : la o soluţie de xilină 2 % în apă, se adaugă 1 ml HNO_3 diluat în 3 ml soluţie azotat mercuric şi se încălzeşte la fierbere; apare culoarea galbenă sau galben-verde. Reactivul azotat mercuric se prepară astfel: se dizolvă 4o g oxid de mercur (roşu sau galben) într-un amestec de 32 ml HNO_3 şi 15 ml apă (se protejează contra luminii).

b) Reacţia cu săruri cuprice : complexe de culoare purpur.

c) Reacţia cu săruri de cobalt: precipitat albastru-verde.

d) Reacţia cu oxidanţi (H_2O_2, nitriţi): soluţia sulfurică sau fosforică de xilină tratată cu aceşti oxidanţi dă o culoare galbenă.

e) Reacţia cu 4-aminoantipirină : prin hidroliză la nivelul legăturii amidice, rezultă xilidină (dimetil-aminobenzen), care prin cuplare cu 4-aminoantipirină în prezenţa de fericianură, dă o culoare roşie fotometrabilă.

- pentru alte anestezice de sinteză :

	r.de diazotare	amoniu-vanadat	reacţia Vitali
procaina	roşu-portocaliu		galben-portocaliu
butacaina	roşu		galben
nepaina			galben-portocaliu
clorprocaina	roşu		
tetracaina			galben-rosu
proximetacaina	roşu		galben-purpur
propoxicaina	roşu	brun-deschis	roşu-brun-deschis
ciclometicaina		verde, trece în brun-deschis	galben
diperodonul		roşu, trece în verde	
pramacaina		verde	

2. Spectrofotometria în u.v şi i.r. (tab.56).

tab.56 Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

produsul		u.v. (maxime)							i.r. (în KBr)		
		apă	etanol	H_2SO_4 0,1 N	H_2SO_4 0,2 N	H_2SO_4 0,01 N	HCl 0,1 N	tampon fosfat pH 4,5	A	B	C
procaina	bază				228,272, 279						
procaina	clorh.	290							1274, 1690	1605	
butacaina	bază	288							1165, 1275, 1598	1685 1702	
nepaina	bază			273,278, 290					1605	1277	1170 1685
clorprocaina	bază			230,288					1595	1240, 1698	1625
clorprocaina	clorh.							229, 291			
tetracaina	bază			229,281 312					1598	1270	1166
propoxicaina	bază					235, 298					
ciclometicaina	bază			261					1247	1696	1600
stovaina	bază			234,275					1275	1710	710,1110
hexilcaina	clorh.						232, 275				
piperocaina	bază			232,275							
"	clorh.								1278,1703	711	
cincocaina	bază			247,318					1596	1543, 1639	1337, 1397
xilina	bază	263 278							1490,1662	762	
diperodon	bază			231,264, 270,277					1210,1705	1530	1442,1600
paramocaina	bază						224,286				
dimetoxiquina	bază		274,283 316,328	227,261, 269,331,343							

ANTICONVULSIVANTE
(ANTIEPILEPTICE)

Istoric

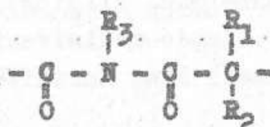
Cel mai vechi antiepileptic este bromura de potasiu (Locock, 1857, verificat experimental de Albertoni, 1882), care se mai folosește și astăzi. Au urmat apoi barbituricele (fenobarbital, 1912) în doze hipnotice. Cercetările ulterioare au urmărit sintetizarea unor compuși cu activitate antiepileptică dar lipsiți de efecte hipnotice. Ele nu au fost descoperite întîmplător, ci au fost selecționate dintr-un mare număr de substanțe la care se putea bănui activitatea anticonvulsivantă, prin cercetări în epilepsia provocată experimental, prin stimul electric (electroșoc), iritativ (alumină) sau chimic (pentetrazol, etc.). Au apărut astfel treptat : hidantoinele (difenil-hidantoina, sintetizată în 1908 și recunoscută ca antiepileptic în 1938 de Merril și Putman), apoi oxazolidindionele, succinimidele, primidona și unele ureide.

Structură chimică

Principalele clase de medicamente anticonvulsivante (cu excepția bromurilor) sînt :

- fenobarbitalul (v."barbiturici"fasc.IV)
- fenilhidantoinele
- oxazolidin-dionele
- succinimidele
- primidona
- ureidele

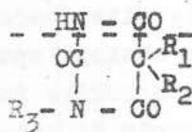
Ele posedă în structură un fragment comun :

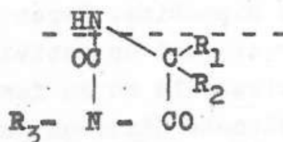


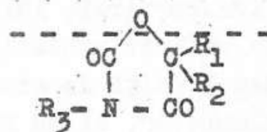
- R_1 și R_2 sînt hidrogen, alchil sau fenil (acesta conferă activitatea în formele majore de epilepsie);

- R_3 este hidrogen sau alchil ;
- C=O poate fi înlocuit cu CH_2 (ca în primidonă);
- lanţul poate fi închis printr-un NH (hidantoine), O (oxazolidindione), CH_2 (succinimide) sau NH-CO (barbiturice, primidona) sau poate fi deschis (ureide).

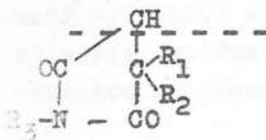
forme ciclice

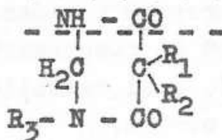

barbiturici

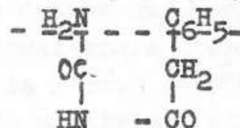

hidantoine


oxazolidin-dione

forme aciclice


succinimide

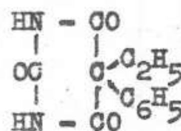

primidona


ureide (fenacemida)

Principalii reprezentanţi ai acestor clase sînt :

1. Barbiturice

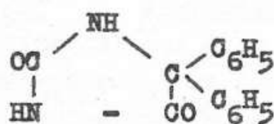
- fenobarbitalul (ac.feniletil barbituric)



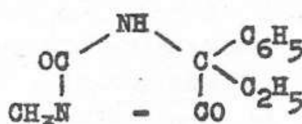
2. Fenilhidantoine

Hidantoinele (2,4 dioxo-imidazolidine) sînt ureide ciclice ale alfa-hidroxiacizilor. Anticonvulsivantele din această clasă (derivati ai glicolil-ureei) sînt înrudite cu barbituricele (derivaţi ai malonil-ureei).
- Fenitoina (Hidantoin, Fenantoin, Dilantin, Dihidan, Epanutin) este 5,5-difenil-hidantoin;
- Metoina (Mefenetoin, Mefenitoin, Metantoin, Sedantional,Mesan-

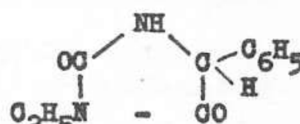
toin) este 3-metil, 5-etil, 5-fenil-hidantoin ;
- Etotoina (Paganon) este 3-etil, 5-fenil-hidantoin.



fenitoina



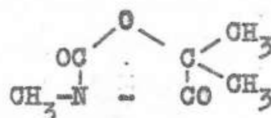
metoina



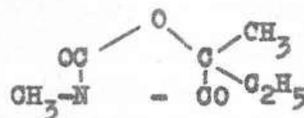
etotoina

3. Oxazolidin-2,4-dione

Sînt înrudite structural cu hidantoinele (NH este înlocuit cu O):
- Trepal (Trimetadiona, Troxidona, Epidiona, Epixal, Tridiona, ...) este 3,5,5,- trimetil-oxazolidin, 2,4-diona ;
- Parametadiona (Paradiona) este 3,5-dimetil, 5-etil-oxazolidin, 2,4-diona.

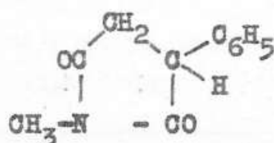


trepal

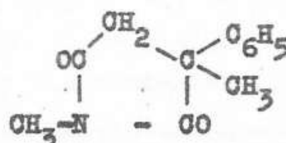


parametadiona

4. Succinimide (imide ciclice ale acidului succinic) sînt mai apropiate ca structură de oxazolidindione.
- Fensuximida (Milontin, Lifen) este N-metil-alfa-fenil-succinimida ;
- Mesuximida (Metsuximida, Celontin) este N-metil-alfa-metil-alfa-fenil-succinimida;
- Etosuximida (Etosuccinimida, Şuxinutin, Simatin, Zarotin)este alfa-metil-alfa-etil-succinimida.



fensuximida



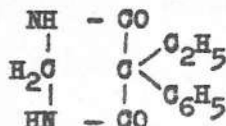
mesuximida



etosuximida

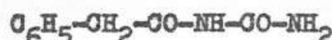
Un produs similar este alfa-metil-alfa-fenil-N-morfolinil-meliten-succinimida (Morfolep).

5. Primidona (Hexamidin, Primaclone, Misolin, Sertan) este 5-etil-5-fenil-hexahidropirimidin, 4-6-diona ; se deosebește de fenobarbital doar prin înlocuirea grupării CO cu CH_2.



6. Ureide

- Fenacemida (Fenuron, Fenaciluree, Epiclase) este ureea acidului fenilacetic (fenilacetil-uree) și poate fi considerată ca provenind din deschiderea ciclului fenilhidantoinei.



Proprietăți fizico-chimice

Anticonvulsivantele sînt în general pulberi albe, cristaline, fără gust sau cu gust ușor amar (hidantoine) sau de camfor (oxazolidindione); parametadiona este lichid incolor. In tab. 57 este prezentată solubilitatea unor anticonvulsivante.

tab.57 Solubilitatea unor convulsivante (după Clarke)

produsul	apă	alcool	eter	cloroform
fenitoin	aproape ins.	1/70	1/600	1/500
sarea de sodiu	sol.	sol.	insol.	insol.
metoin	1/1500	1/13	1/85	1/3
etotoin	insol.	1/4 (alc. absolut)	1/25	1/2
trepal	1/13	1/2	ușor sol.	ușor sol.
parametadiona	greu sol.	ușor sol.	ușor sol.	ușor sol.
fensuximida	1/250	1/20	1/35	f.sol.
mesuximida	greu sol.	ușor sol.	ușor sol.	ușor sol.
etosuximida	1/5	1/1	1/1	1/1
primidona	1/2000	1/170	aproape ins.	aproape ins.
fenacemida	aproape ins.	greu sol.	greu sol.	greu sol.

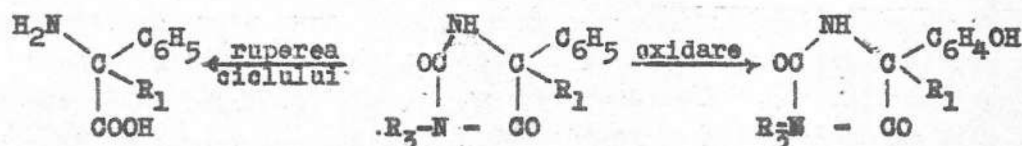
Etiologia intoxicațiilor

Intoxicațiile acute sînt excepționale. Ele se produc accidental sau în tentativă de sinucidere.

Absorbție, metabolizare, eliminare

Hidantoinele se absorb relativ lent din tractul gastro-intestinal; ele realizează în organism un circuit enterohepatic (trecerea din nou prin bilă și intestin), ceea ce explică perioada de latență de 10-14 zile de la începerea tratamentului și pînă la obținerea acțiunii anticonvulsivante (respectiv concentrația sanguină eficientă).

Detoxicarea are loc în ficat. Biotransformarea are loc pe două căi și anume: oxidarea nucleului aromatic din C_5 și ruperea ciclului. Astfel, din fenitoină rezultă 5-p.hidroxifenil-



-5-fenil-hidantoină sau/și acid alfa-amino-difenilacetic. Metoina și etotoina sînt N-dealchilate la 5-etil-5-fenil-(respectiv 5-fenil)-hidantoină; o parte din acești metaboliți sînt excretați ca atare, altă parte este biotransformată mai departe după schema de mai sus.

Metaboliții sînt excretați parțial sub formă conjugată; un mic procent din hidantoine se regăsește ca atare.

Oxazolidindionele sînt rapid absorbite pe cale digestivă. Ele se metabolizează prin demetilare, dînd produși inactivi, care se elimină lent prin rinichi.

Succinimidele sînt absorbite în totalitate în porțiunea gastroduodenojejunală.

Primidona: după absorbție, se metabolizează parțial (20 %) din cantitatea circulantă) în fenobarbital, acesta fiind probabil forma sub care își exercită activitatea anticonvulsivantă; altă parte suferă deschiderea ciclului cu formarea feniletil-malondiamidei.

Fenacemida : se absoarbe bine din tractul gastrointestinal. Este inactivă în ficat, principala cale de metabolizare fiind p.hidroxilarea la fenil. Nu s-a detectat fenacemida ca atare în urină.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Principala întrebuinţare a anticonvulsivantelor este în tratamentul simptomatic al epilepsiei, deoarece crizele comiţiale constituie marea majoritate a crizelor convulsive (frecvenţa epilepsiei pe glob este de 5 ‰). Convulsiile de natură neepileptică sînt : convulsiile toxice, hipoglicemice, febrile (la copii sub 3 ani), etc.

In ceea ce priveşte mecanismul care determină criza epileptică - fenomenul esenţial al epilepsiei - se ştie că în mod normal neuronul este sediul unei activităţi care determină o depolarizare a membranei şi emiterea unor impulsuri (curenţi de acţiune), a căror frecvenţă variază în funcţie de starea fiziologică şi de activitatea metabolică a celulei.

Activitatea anormală a neuronului epileptic constă într-o descărcare bruscă, dezordonată şi rapidă (impulsuri extrem de frecvente - peste 1000/sec.), din cauza unor stimulări excesive, consecinta fie a unor modificări chimice (endo-sau exogene), fie a bombardării lui de un alt focar epileptogen. Alt tip de activitate anormală ar fi hipersincronizarea (antrenarea progresivă a mai multor neuroni în aceiaşi functionare).

Aceste două tipuri de activitate constituie fenomenul epileptic elementar; el poate rămîne localizat, fără exprimare clinică, sau se poate răspîndi în masa cerebrală, pînă la producerea crizei.

Tabloul clinic variază în funcţie de originea anatomică a descărcării si de posibilitatea ei de a se propaga, rapid sau lent, în substanta cerebrală.

Se cunosc următoarele forme clinice principale :
- crizele majore ("grand mal"), caracterizate prin : cădere, pierderea cunostinţei, convulsii tonico-clonice generalizate. Ele corespund descărcărilor electrice dezordonate şi de mare am-

plitudine, interesînd creierul în întregime;
- crizele minore ("petit mal") constau din scurte absențe, cu descărcări mioclonice sau scăderea tonusului muscular (akinezie);
- crizele psihomotorii, cu comportament anormal, corespund descărcărilor electrice localizate în regiunea pretemporală sau frontală a cortexului.

In afară de aceste forme bine individualizate, există mai multe forme intermediare.

Un medicament antiepileptic perfect trebuie :
- să stabilizeze membrana neuronală față de stimulările puternice și repetate, să ridice pragul de excitabilitate a structurii nervoase primar interesate, să încetinească reacțiile biochimice pentru a împiedeca descărcările paroxistice, să mărească fluxul sanguin și să mențină un aport suficient de oxigen ;
- să blocheze parțial transmisiile sinaptice și să împiedice propagarea excitațiilor paroxistice ;
- să amelioreze starea psihică a subiecților ;
- să nu producă sedare și să aibă efecte secundare adverse minime.

Antiepilepticele din diferitele clase răspund, într-o măsură mai mare sau mai mică, unora dintre aceste deziderate, dar nu tuturor. De aceea în tratamentul antiepileptic sînt folosite mai multe medicamente, asociate. Prin aceasta, activitatea antiepileptică este potențată reciproc, permițînd reducerea dozelor terapeutice și ducînd la micșorarea efectelor secundare nocive. Se folosesc și alte substanțe adjuvante (vitamine, hormoni), unele mărind toleranța sau eficacitatea lor, altele sensibilizînd organismul la acțiunea medicamentelor.

Medicamentele anticonvulsivante au acțiune specifică după tipul clinic și encefalografic al epilepsiei, deci produșii din diferitele clase chimice nu sînt echivalenți. Astfel :
- fenobarbitalul este eficace în "grand mal", mai puțin în forma psihomotorie și inutil (sau chiar nociv) în "petit mal"; este indicat de asemenea în convulsii neepileptice : febrile, toxice, tetanice;
- fenil-hidantoinele sînt active în "grand mal" (cu suprimarea

fazei tonice a crizelor) şi în epilepsia psihomotorie (cu ameliorarea stării psihice);

- oxazolidindionele dau rezultate în "petit mal", cu ameliorare clinică şi encefalografică, şi în răul epileptic (status epilepticus) ;
- succinimidele sînt indicate în toate formele, dar mai ales în "petit mal";
- primidona este eficace în toate formele, cu excepţia "petit mal";
- fenacemidul dă rezultate bune în epilepsia psihomotorie temporală, dar şi în celelalte forme de epilepsie.

In ansamblu, toxicitatea anticonvulsivantelor este slabă (tab.58) ; doza minimă letală este considerată 5 g pentru hidantoine, oxazolidindione, fenacetamidă, primidonă si lo g pentru succinimidă. Limita între doza terapeutică şi doza toxică este destul de mare (tab.59).

tab.58. DL_{50} pentru unele anticonvulsivante (după Clarke)

produsul		DL_{50} mg/kg	
fenitoin	şoarece	oral	49o
etotoin	şoarece	oral	175o
	şobolan	oral	15oo
etosuximida	şoarece	oral	15oo

Faţă de majoritatea celorlalte medicamente, în cazul anticonvulsivantelor accidentele terapeutice posibile prezintă o importanţă în plus, din cauza tratamentului îndelungat, uneori pe toată durata vieţii.

- Fenobarbitalul prezintă, în condiţiile tratamentului de lungă durată din epilepsie, aceleaşi efecte secundare adverse ca si în medicaţia ocazională în scop sedativ-hipnotic (v.fasc. IV), dar de intensităţi diferite.

Dozele mici folosite în tratamentul antiepileptic fac

tab.59. Doza terapeutică şi doza toxică pentru unele anticonvulsivante (după Fréjaville)

produsul	doza terapeutică g	doza toxică g
fenitoina	o,2o-o,5o	1
metrina	o,2o-o,5o	1
etotoina	1-3	6
trepal	o,9o-1,8	3
parametadiona	o,9o-1,8	3
fensuximida	1-3	5
mesuximida	o,3 -1,2	3
etosuximida	1-2	4
primidona	1-1,5	3
fenacemid	o,9o-1,5	3

ca funcţiile respiratorie, renală şi hepatică normale să fie mai puţin sau deloc tulburate. De asemenea nu apar tulburări cardiovasculare, care de altfel sînt întîlnite numai în administrarea barbituricilor i.v. în anestezie. De intensitate mai mică decît în intoxicaţia cronică sînt şi manifestările neurologice. Tulburările neuropsihice sînt mult mai reduse, fapt care permite bolnavului să desfăşoare o activitate normală. Tulburările digestive - aceleaşi ca în cazul tratamentului sedativ-hipnotic - sînt întîlnite constant şi în tratamentul antiepileptic.

In schimb, manifestările alergice apar mai des decît în administrarea întîmplătoare şi pot fi mai grave, de la erupţii cutanate localizate la partea superioară a capului, la erupţii generalizate. Dacă nu dispar în cîteva zile, se pot prelungi timp de luni, fără a răspunde la tratamentul antihistaminic, deşi sînt de natură alergică. Uneori pot progresa (chiar dacă administrarea a încetat) şi evolua la dermatită exfoliativă, cu prognostic grav. Pot apare şi manifestări de idiosincrazie (agitaţie psihomotorie, tensiunea psihică, dureri articulare sau musculare).

Obişnuinţa, care se instalează atît de rapid (2-3 săptă-

mîni de utilizare zilnică) în cazul administrării în scop sedativ-hipnotic, necesitînd creşterea progresivă a dozelor, este mult mai redusă în tratamentul antiepileptic: chiar după ani de administrare neîntreruptă sînt eficiente aceleaşi doze mici (0,3-0,5 g/24 ore). Rezultă că obişnuinta interesează efectele sedativ-hipnotice şi mult mai puţin efectul anticonvulsivant; subiecţii rămîn tot atît de sensibili la acţiunea toxică pentru care nu se instalează obişnuinţă.

Toxicomania (dependenţa psihică sau/si fizică) nu se produce în urma tratamentului antiepileptic.

Intreruperea bruscă a tratamentului nu duce la manifestările obişnuite de abstinenţă, ci la declanşarea crizelor convulsive comiţiale. Ele sînt precedate de insomnie, anxietate, agitaţie psihomotorie. Apoi survin crizele, mai intense şi mai lungi decît de obicei; în perioadele dintre crize, subiectul prezintă stări de delir şi halucinaţii. Aceste stări sînt deosebit de grave şi chiar mortale în caz de ateroscleroză cerebrală.

- Fenilhidantoinele prezintă efecte secundare adverse la 15 % din subiecţii trataţi.

Manifestările digestive: inapetenţă, greţuri, vărsături, observate în special la bolnavii cu ulcer sau gastrită, sînt consecinţa reacţiei alcaline a medicamentului şi mai puţin a efectului iritant, propriu structurii fenil-hidantoinice. Mai rar este întîlnit un sindrom care se aseamănă oarecum cu abdomenul acut : dureri intense, greţuri, vărsături bilioase, stare de rău general. Au fost de asemenea semnalate cazuri de hematemeză.

Modificările gingivale constau în : sensibilitate deosebită a mucoasei gingivale, hemoragii şi gingivite; aceste fenomene pot fi urmate de hipertrofie gingivală, provocată de proliferarea epiteliului şi a ţesutului conjunctiv. Teoria conform căreia hipertrofia gingivală s-ar datori dereglării metabolismului acidului ascorbic a fost infirmată de faptul că leziunea este complet diferită de aceea apărută în avitaminoza C. In prezent se consideră că modificările gingivale sînt consecinţa acţiunii directe a fenilhidantoinelor eliminate prin salivă.Este

de remarcat că acest efect secundar afectează mult mai frecvent copii şi adolescenti, decît adultii.

Manifestările cutanate sînt reprezentate de :
- erupţii de tip eritematos, date în special de metoină, la copii;
- dermatita exfoliativă şi eritemul hemoragic multiform sînt manifestări deosebit de grave, chiar mortale.

Erupţiile cutanate de toate gradele se produc prin mecanism alergic.
- pilozitatea exagerată sau pe regiuni lipsite obişnuit de păr (hirsutism) apare mai frecvent la adolescente, asociată cu :
- tumefiarea feţii (prin retenţie interstiţială de lichid); ambele fenomene par a se produce prin mecanism endocrin şi anume prin stimularea de către fenilhidantoine, a zonelor corticosuprarenalelor producătoare de hormoni androgeni şi mineralocorticoizi; ipoteza este sprijinită de cercetările histopatologice care au pus în evidenţă - în experiment pe animal şi la subiecţii decedaţi în timpul tratamentului - hipertrofia corticosuprarenalelor şi în special a zonelor responsabile de secreţia hormonilor amintiţi-

Manifestări hepatice : fenilhidantoinele nu manifestă hepatotoxicitate. Icterul apărut uneori în cursul tratamentului are loc prin mecanism alergic (nu toxic), căci este însoţit de manifestări cutanate alergice grave (dermatita exfoliativă), eosinofilie, febră şi de asemenea, nu este influenţat de durata tratamentului sau de cantităţile administrate.

Manifestările neuropsihice pot fi expresia, fie a deprimării, fie a excitării sistemului nervos central, prin acţiune iritativă toxică directă ;
- deprimarea se manifestă prin cefalee, ameţeli, oboseală, apatie, somnolenţă (în deosebi la metoină), prin afectarea cortexului cerebral; tremurături ale extremităţilor, disartrie, prin acţiune asupra cerebelului; tulburări de vedere (dureri oculare, vedere tulbure) prin interesarea nervilor optici;
- excitarea se exprimă prin iritabilitate, insomnie, halucinatii, de asemenea prin efect toxic asupra scoarţei cerebrale.

Manifestări hematologice : sînt reprezentate de :
- în seria roşie - anemie de diferite tipuri, după mecanismul implicat - megaloblastic (prin alterarea sintezei acizilor nucleici, datorită interferării cu acidul folic), hemolitic (prin acţiune directă asupra hematiilor) sau hipogenerativ (prin acţiune toxică asupra măduvei) ;
- în seria albă : leucopenie, pînă la agranulocitoză, prin aceleaşi mecanisme ca în seria roşie; eosinofilie, prin mecanism alergic.

Tulburările renale constau în :
- albuminurie, denotînd pe de o parte permeabilizarea membranei glomerulare pentru proteine cu greutate moleculară peste 6o.ooo, iar pe de altă parte, scăderea capacităţii tubulare de retroabsorbţie; ambele se produc prin acţiune directă iritativă ;
- porfirinurie, depistată numai prin examen de laborator, sau mai rar, accese de porfirie acută intermitentă.

- Oxazolidindionele prezintă următoarele efecte secundare nocive:

Manifestări digestive, de mică importanţă, ca :
- greţuri, vărsături, arsuri epigastrice, datorite acţiunii iritante a structurii medicamentului asupra mucoasei gastrointestinale;

Tulburări de vedere contau în :
- hemeralopia (reducerea acuităţii vizuale la lumină) şi o viziune deosebită a obiectelor, acestea apărînd ca "acoperite de zăpadă" cînd sînt privite în lumină puternică şi chiar scotome scînteietoare (apariţia de scîntei şi linii frînte în cîmpul vizual). Aceste fenomene sînt reversibile odată cu încetarea tratamentului sau chiar reducerea dozelor; nu se constată modificări organice ale retinei, cîmpului vizual sau nervilor optici. Ele se produc prin actiunea substantei asupra retinei, ca urmare a unei concentrări masive la nivelul SNC (1/2 din concentraţia plasmatică).

Tulburările neuropsihice sînt :
- somnolenţă, oboseală şi mai rar irascibilitate, tremurături, confuzii mintale, ca expresie a acţiunii iritant-toxice a siste-

mului nervos central.

Tulburări renale pot fi trecătoare, ca :
- albuminurie, cilindrurie, sau grave, ca :
- sindromul nefrotic datorit produşilor de metabolizare ai oxazolidindionelor, care exercitînd acţiune toxică asupra membranei glomerulare, cresc iniţial permeabilitatea (cu trecerea în urină a cantităţii masive de proteine cu greutate moleculară peste 6o.ooo), iar ulterior este alterată însăşi membrana bazală a glomerulului, cu instalarea sindromului nefrotic, cu caracteristicile sale biologice.

Manifestările cutanate se produc prin mecanism alergic :
- erupţii, uneori însoţite de febră şi mult mai rar ;
- dermatită exfoliativă şi eritem polimorf, afecţiuni de debit de grave.

Modificările hematologice interesează toate trei seriile de elemente figurate:
- seria roşie : anemie uşoară, pînă la anemie aplastică;
- seria albă: leucopenie putînd evolua pînă la agranulocitoză;
- seria trombocitară: trombocitopenie.

Toate aceste perturbări se datoresc unui mecanism toxic, fie la periferie, fie asupra însăşi măduvei hematoformatoare.

- Succinimidele: accidentele terapeutice ocazionate de acestea sînt mult mai puţin grave decît cele induse de restul medicaţiei antiepileptice.

Manifestările digestive cele mai frecvente sînt :
- inapetenţă, greţuri, dureri epigastrice, vărsături, datorite acţiunii iritante asupra mucoasei gastroduodenale; intestinul subţire şi gros nu sînt afectate, deoarece substanţa se absoarbe în întregime în porţiunea gastrointestinală.

Manifestările psihice sînt :
- somnolenţă, cefalee, ameţeli - tulburări comune şi altor antiepileptice ;
- starea "asemănătoare cu visul" este o tulburare aparte, rezultatul fie a unui efect advers al succinimidelor, fie una din manifestările bolii, pusă în evidentă cu ocazia tratamentului.

Manifestările psihice sînt consecința acumulării substanței la nivelul cortexului cerebral.

Manifestări cutanate sînt expresia sensibilizării organismului (erupții eritemato-papuloase de diferite grade și, foarte rar, dermatită exfoliativă).

Tulburările hepatice și renale sînt exprimate numai în examenele de laborator și dispar odată cu reducerea posologiei.

Tulburările hematologice afectează numai seria roșie (anemie ușoară, extrem de rar anemie aplastică).

- Primidona - înlocuirea grupării CO din fenobarbital cu CH_2, conferă primidonei o toleranță mult mai bună decît a acestuia. Efectele secundare adverse sînt de mică intensitate.

Manifestările digestive sînt :

- grețuri, vărsături, inapetență, expresia acțiunii parasimpaticolitice, manifestată prin micșorarea secrețiilor digestive și a iritării mucoasei gastrointestinale ;
- întîrzierea tranzitului intestibal se datorește acțiunii parasimpaticolitice și ganglioplegice (mecanism neurotrop), ca și relaxării mușchilor intestinali (mecanism musculotrop).

Manifestările cutanate constau în :

- erupții eritemo-papuloase, prin mecanism alergic, care apar la o săptămînă de la începerea tratamentului și au intensitatea redusă;
- manifestările de idiosincrazie sînt mult mai rare decît la fenobarbital; un fapt deosebit este că, deși asemănătoare structural, idiosincrazia la una din substanțe nu implică și idiosincrazia la cealaltă.

Manifestările neuropsihice sînt reprezentate de :

- somnolență, scăderea memoriei și a capacității de judecată și concentrare, expresia acțiunii deprimante asupra SNC; sînt mai intense la începutul tratamentului;
- disartria, ataxia, apar prin afectarea căilor cerebeloase și a nucleilor cerebeloși de către primidonă sau/și produșii săi de metabolizare, între care fenobarbitalul.

Manifestările hematologice nu au expresie clinică, dar

la examenul de laborator se evidenţiază :
- anemie megaloblastică şi leucopenie, ambele rezultînd din dereglarea sintezei acizilor nucleici produsă prin înlocuirea bazelor lor pirimidinice cu primidona, cu structură apropiată acestora. Acizii nucleici cu primidonă în constituţie nu pot participa la maturarea celulară, fapt evidenţiat în modificările morfofuncţionale ale seriei albe şi roşii.

Tulburările renale sînt reprezentate prin :
- alterări funcţionale, ca scăderea filtrării glomerulare şi reducerea fluxului plasmatic renal ;
- reţinerea apei în organism, evidenţiată prin edeme sau numai prin cîntărirea bolnavului.

Manifestările renale se datoresc stimulării secreţiei hormonului antidiuretic, proprie structurii primidonei (ca şi a barbituricelor); ca urmare, cantitatea de urină finală scade şi lichidul se acumulează în spaţiile interstiţiale.

Tulburările cardiovasculare (colapsul) extrem de rare, sînt fenomene idiosincrazice; pentru evitarea lor, tratamentul trebuie condus cu doze mici, crescînde treptat.

Tulburările respiratorii (insuficienţă) nu apar decît la subiecţii cu bronhopatii cronice şi sînt expresia acţiunii deprimante a substanţei asupra centrilor respiratori bulbari şi pneumotaxic.

Obişnuinţa este mai redusă decît la fenobarbital, iar toxicomania şi fenomenele din întreruperea bruscă a tratamentului sînt absente.

- Fenacemida - acest antiepileptic foarte activ manifestă efecte secundare nocive, ceea ce îi limitează întrebuinţarea numai la cazurile rebele faţă de celelalte tipuri de medicaţie, şi de obicei în asociaţie cu alte medicamente antiepileptice.

Manifestările psihice sînt prezente la 15-20% din cazuri; se observă modificări de personalitate: indiferenţă, apatie, depresiune, idei de sinucidere, mai rar iritabilitate, agresivitate, violenţă.

Manifestările digestive sînt cele obişnuite în medicaţia

iritantă a mucoasei gastrointestinale : inapetenţă, greţuri, dureri epigastrice, vărsături.

Tulburările renale sînt exprimate prin:

- albuminurie, cilindrurie, glucozurie, urmare a creşterii permeabilităţii glomerulare (prin acţiune iritativă a substanţei) cu trecerea în urina definitivă a proteinelor cu greutate moleculară mare, care nu au mai putut fi reabsorbite tubular ;
- acetonurie (în lipsa celorlalte modificări biologice care o însoţesc obişnuit) este, uneori prezentă, dar mecanismul de producere nu este elucidat.

Tulburările hepatice pot fi sesizate numai prin examene de laborator sau exprimate clinic prin icter; apariţia acestuia indică o acţiune hepatotoxică a medicamentului sau a metaboliţilor săi.

Modificările hematologice interesează toate trei seriile de elemente figurate şi sînt :

- anemie uşoară pînă la anemie aplastică ;
- leucopenie, putînd evolua la agranulocitoză ;
- trombopenie cu fenomene purpurice.

Aceste manifestări pot coexista, sau mai frecvent, este interesată numai una din serii; mecanismul de producere este mielotoxic.

Manifestări cutanate sînt :

- erupţii eritem-papuloase şi în mod excepţional dermatita exfoliativă, toate expresia acţiunii alergice a medicamentului.

Simptomatologie

Intoxicaţia acută se manifestă diferit, după tipul de anticonvulsivant:

- fenilhidantoine: iritaţie digestivă, uneori hemoragii, confuzie, halucinaţii, tulburări grave de conducere miocardică :
- oxazolidindione: cefalee, confuzie, coma cu tulburări respiratorii (prognostic favorabil) ;
- succinimide: au toxicitate acută slabă;
- primidonă: tablou clinic asemănător celui din intoxicaţia cu fenobarbital ;

- ureide: iritație digestivă cu vomismente, stare ebrioasă, disfazie; în absorbția masivă, survine coma cu insuficiență circulatorie, faze de agitație, hipotermie; unii derivați dau acidoză metabolică.

Tratament

Tratamentul în intoxicație acută cu anticonvulsivante este asemănător aceluia din intoxicația cu barbiturice.

Toxicologie analitică

Izolare: fenitoin este extras din soluții apoase acide cu solvenți organici; metoin și etoin, din soluții apoase acide sau alcaline. Primidona, deși insolubilă în apă, poate fi izolată ca urme din soluții apoase acide cu solvenți organici; de asemenea, poate fi oxidată la fenobarbital și extrasă ca atare.

Identificare

1. Reacții de culoare

a) reacția cu nitrat de cobalt : la 1-2 ml din soluția etanolică de analizat se adaugă 1-2 ml soluție etanolică de nitrat de cobalt, apoi 1-2 picături de NaOH 1 %; dezvoltarea unei colorații albastre indică prezența barbituricilor. O reacție pozitivă dau fenitoin, primidona, glutetimid și bemegrid. Folosirea hidroxidului de litiu în locul NAOH face testul specific pentru barbiturici ;

b) soluția de analizat este acidulată și apoi extrasă cu un volum mic de eter; stratul eteric este concentrat și spotat pe hîrtie de filtru, apoi se procedează astfel :

- se examinează spotul la lumina u.v. (254 nm): un spot de absorbție care se intensifică prin expunere la vapori de amoniac indică prezența barbituricilor;
- se cufundă hîrtia de filtru într-o soluție 1 % de clorură de cobalt în acetonă anhidră; după uscare la aer se expune la vapori de amoniac; o culoare violetă indică prezența barbituricilor; fenitoin dă o culoare roz, culoare slab violetă este dată și de primidonă, glutetimid și bemegrid;

c) reacția cu nitrat mercuros: se spotează o picătură de soluție etanolică de fenitoin sau de soluție apoasă de metoin

pe hîrtie de filtru impregnată cu soluţie apoasă 1o % de orto-fosfat trisodic şi se stropeşte cu nitrat mercuros, soluţie saturată în apă; în prezenţa fenitoin sau metoin apare o culoare neagră ;

d) reacţia Liebermann : cu reactivul Liebermann (1o g nitrit de potasiu dizolvat în apă şi adus la 1oo ml cu H_2SO_4 conc) metoin dă o culoare orange: aceiaşi culoare dă şi fenacemid;

e) reacţia Vitali: fensuximida dă o coloraţie purpur, fotometrabilă la 518 nm.

2. Spectrofotometria în u.v. şi i.r. (tab.6o). Determi-

tab.6o. Spectrofotometria în u.v. şi i.r.

produsul	u.v.(maxime)				i.r.(în KBr)		
	metanol	etanol	etanol: apă(1:1)	H_2SO_4 0,1 N	A	B	C
fenitoin	258				1713, 1747	1768	748
etotoin		259, 265		226 (inflexie)	1716	1455	7oo
trepal					173o	18o2	1o98
parametadiom			228, 28o				
fensuximida			251, 257, 263		1685	1275	1439, 1637
mesuximida				256	17o5	1435	1282
etosuximida		248					
primidona		251, 258, 264					
fenacemid	257				166o	1o9o	716, 141o, 1618

minarea fenitoinei din sînge se execută astfel : se alcalinizează 5 ml sînge la pH 8-9 cu NH_4OH, apoi se extrage cu un amestec de 2o ml ciclohexan şi 1 ml n-butanol. După centrifugare, stratul apos este îndepărtat, iar stratul organic este spălat cu 1o ml

HCl o,l N. In aceste condiţii, majoritatea fenobarbitalului (dacă este prezent, avînd în vedere că de obicei fenotion este prescri: împreună cu fenobarbital) rămîne în stratul apos. Stratul organic spălat este extras cu 4 ml tampon bicarbonat, pH 11. Extractul bicarbonat este spectrofotometrat în u.v. de la 22o la 27o nm şi comparat cu o curbă obţinută cu un extract de substanţă pură, tratat în mod similar. Această metodă poate fi folosită pentru determinări cantitative, bazate de diferenta densităţii optice la 24o şi 26o nm.

ANTIMALARICE DE SINTEZA

Istoric

Incă din 1891 Ehrlich observase că albastrul de metilen colorează şi omoară in vitro parazitul malariei. După experimentarea diferitelor sisteme ciclice s-au sintetizat o serie de compuşi cu ciclu chinolinic (existent şi în chinină). Cercetările au fost impulsionate de slaba activitate a chininei în formele malarice exoeritrocitare, ca şi de producţia scăzută şi dificultăţile crescînde (în special în timpul războaielor) de a se procura produsul natural.

Primele antimalarice de sinteză au fost pamachina (1929) şi mepacrina (1932). Ultimul război mondial a ridicat din nou problema medicamentelor antimalarice, încît în perioada 1941-1945 s-au sintetizat medicamentele din seria 4-amino-chinolinei, biguanidinei şi diamino-pirimidinei.

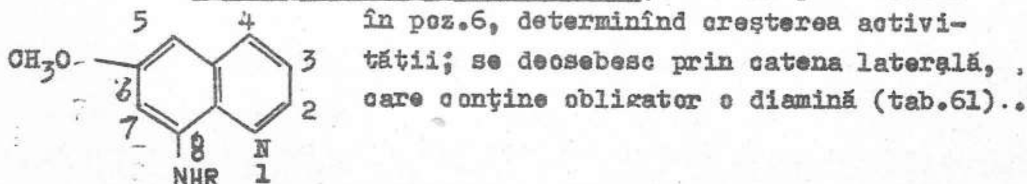
Dintre aproximativ 20.000 de compuşi sintetizaţi, numai 10-20 au aplicare terapeutică în prezent. Totuşi nu s-a obţinut încă un preparat antimalaric perfect.

Deşi în multe ţări malaria a fost eradicată, ea rămîne încă una din cele mai răspîndite boli din lume, afectînd cîteva sute de milioane de persoane, în deosebi în regiunile tropicale şi subtropicale. In plus, noile întrebuinţări terapeutice date antimalaricelor justifică încercările de obţinere a unor produşi cu calităţi superioare.

Structură chimică

Principalele antimalarice de sinteză aparţin următoarelor straturi :

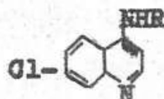
1. Derivaţi ai 8-aminochinolinei, cu o grupare metoxi în poz.6, determinînd creşterea activităţii; se deosebesc prin catena laterală, care conţine obligator o diamină (tab.61).



tab.61 Derivați ai 8-aminochinolinei

derivatul	R
Pamachina (Plasmochina, Gametocid, Aminochina, Prechina)	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$
Primachina	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-NH_2$
Plasmocid, (Rodochina, Fourneau 71o).	$-CH_2-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$
Pentachina	$-(CH_2)_5-NHCH(CH_3)_2$
Izopentachina	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-NHCH(CH_3)_2$

2. Derivați ai 4-aminochinolinei, cu un atom de clor în poz.7 (tab.62).



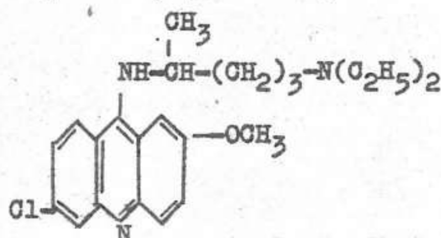
tab.62.

Derivați ai 4-aminochinolinei

Clorochina, (Novachina, Neochina): - sulfat: Nivaquina, Bemasulph - fosfat: Aralen, Avloclor, Resochin, Bemaphate.	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$
Hidroxiclorochina - sulfat: Plaquenil	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)(C_2H_5OH)$
Amodiachina, Flavochina, - clorhidrat: Camochina	$-C_6H_3(OH)-CH_2-N(C_2H_5)_2$
Santochinina (Sontochina)	$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$ și $-CH_3$ în poz.3

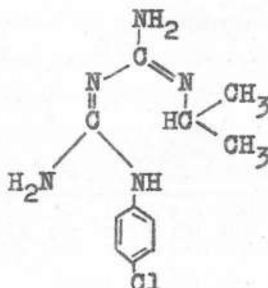
3. <u>Derivaţi ai acridinei</u> (nucleu chinolinic condensat cu un nucleu benzenic).

- Mepacrina, (Atebrina, Acrihina); clorhidrat: Atebrin,Metachin; mesilat: Chinacrina solubilă.



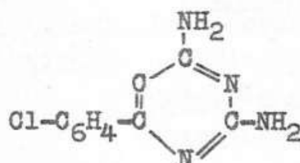
4. <u>Derivaţi ai biguanidinei</u>

- Proguanil (Cloroguanid); clorhidrat: Paludrin,Pladmin,Biguamal.



5. <u>Derivaţi ai diamino-pirimidinei</u>

- Pirimetamina (Daraprim, Cloridina, Malocid)



<u>Proprietăţi fizico-chimice</u>

Antimalaricele de sinteză sînt pulberi galbene (pamachina, plasmocid, mepacrina) sau albe (clorochina, paludrin), cu gust amar, sau lichid vîscos (primachina).

Solubilitatea lor în unii solvenţi este prezentată în tab.63.

tab.63. Solubilitatea antimalaricelor de sinteză în unii solvenți (după Clarke)

derivatul		apă	etanol	eter	cloroform
pamachina		insol.	1/20	-	-
primachina	bază	moderat sol.	-	-	-
	fosfat	1/16	insol	insol.	insol.
plasmocid		insol.	greu sol.	-	-
pentachina	fosfat	1/25	aproape ins.	insol.	insol.
clorochina	fosfat	1/4	greu sol.	aproape ins.	aproape ins.
	sulfat	1/3	aproape ins,	greu sol.	greu sol.
hidroxiclo-china	sulfat	1/5	aproape ins.	aproape ins.	aproape ins.
amodiachina	clorh,	1/22	1/70	aproape ins,	aproape ins.
mepacrina	clorh.	1/40	1/60	aproape ins.	greu sol.
	mesilat	1/3	1/36	-	-
proguanil	clorh.	1/110	1/40	aproape ins.	aproape ins.
pirimetamina	bază	insol.	1/200	-	1/125
	sulfat	greu sol.	-	-	-

Etiologia intoxicațiilor

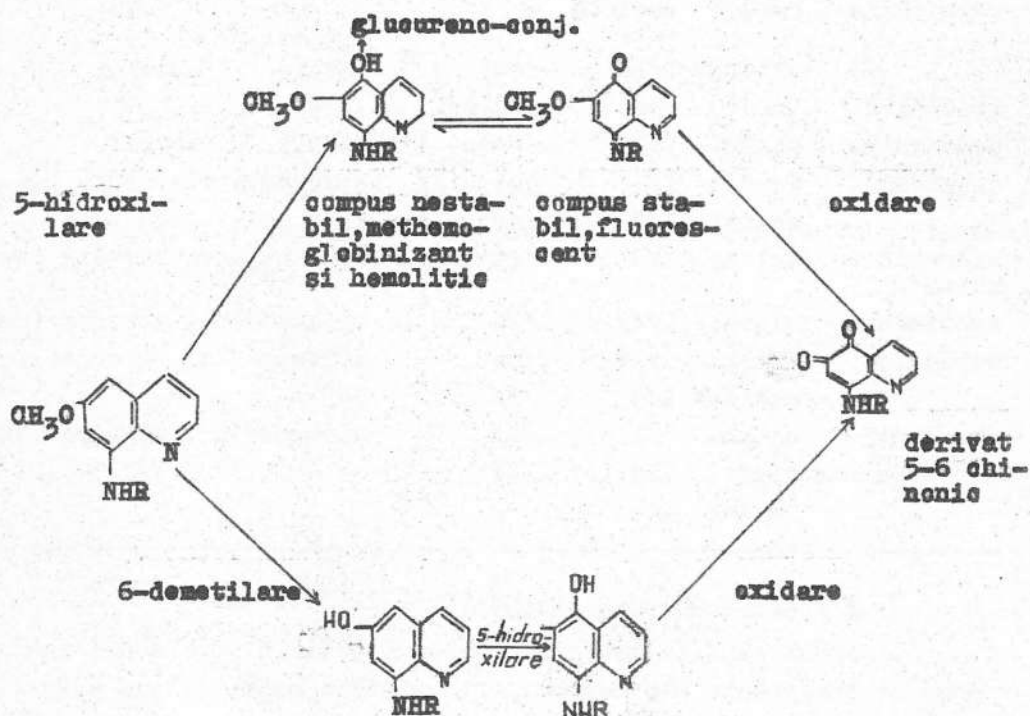
Intoxicațiile acute au loc cu clorochină, folosită în scop de sinucidere (în regiunile impaludate medicamentul este mult răspîndit) sau abortiv (deși clorochina nu are proprietăți abortive). Pot surveni și accidente terapeutice grave (în tratamentele masive din lupus eritematos și poliartrită reumatoidă) sau intoxicații accidentale (la copii). Mortalitatea rămîne destul de ridicată.

Absorbție, metabolizare, eliminare

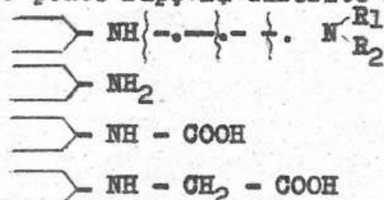
Derivații de 8-aminochinolină se absorb bine din tractul gastrointestinal, apoi sînt distribuiți în toate țesuturile.

Metabolizarea are loc rapid și aproape total (numai 1% din doza administrată este eliminată netransformată în urină). Biotransformarea privește atît nucleul, cît și catena laterală:

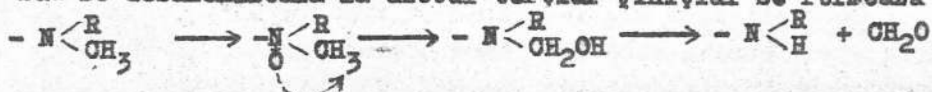
- nucleul se hidrolizează în poziția para; derivatului p.hidroxil-amină în echilibru cu forma sa oxidată, chinoniminică, se datoresc proprietățile methamoglobinizante și hemolitice, și nu compușilor ca atare. Pe de altă parte, nucleul poate suferi 6-demetilare, urmată de 5-hidroxilare și oxidare, cu formarea derivatului 5-6 chinonic, de 16 ori mai toxic decît produsul inițial :



- catena se poate rupe la diferite nivele, rezultînd următorii compuși:

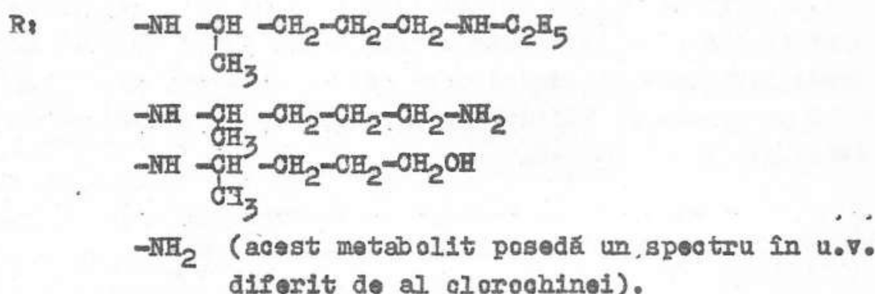


sau se desalchilează la azotul terțiar (inițial se formează N-oxid):



<u>Derivații de 4-aminochinolină</u> trec rapid în circulația (nivelul maxim de clorochină este atins la 1-2 ore de la ingerare) și se fixează energic pe proteinele plasmatice și tisulare. Repartizarea în țesuturi este inegală (cele mai atinse sînt celulele nucleate). Faptul este pus în legătură cu observația că acești compuși inhibă polimeraza acizilor nucleici: s-ar forma, pe de o parte, o legătură salină între un fosfat din molecula ADN și azotul devenit cuaternar al ciclului, iar pe de altă parte, o legătură între bazele nucleotidice și ciclul aromatic.

Spre deosebire de seria 8-aminochinolinică, aici biotransformarea afectează numai catena laterală, rezultînd compuși monodesalchilați și mai puțin didesalchilați; catena laterală poate fi complet degradată, rezultînd acizi carboxilici. Au loc și glucuronoconjugări, la OH fenolic și alcoolic, ca și la azot. Astfel, metaboliții clorochinic sînt :



Aproximativ 1/2 din doza absorbită este eliminată renal, nemodificată. Eliminarea este foarte lentă (numai 30% din doză este eliminată în 7 zile), și poate fi accelerată prin acidificare.

In cazul clorochinei este de remarcat faptul că dacă este administrată sub formă dl, este excretată ca atare numai sub forma d; forma l, fie că se izomerizează în d, fie că se biotransformă.

Prin metabolizarea ambelor serii de antimalarice aminochinolinice rezultă metaboliți cu activitate terapeutică crescută dar și mai toxici.

<u>Mepacrina</u> este ușor absorbită din tractul gastrointestinal. Se repartizează preferențial în ficat, splină, suprarenale,

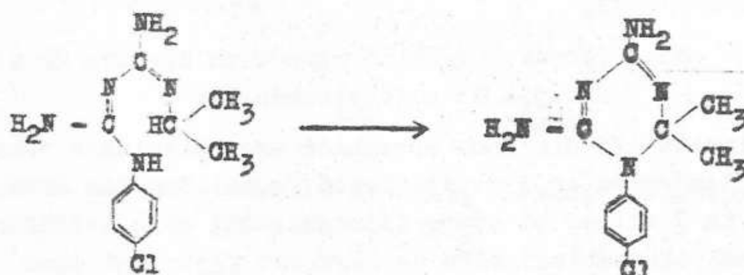
moderat în rinichi, pancreas, măduva osoasă şi peretele intestinal şi puţin în creier, cord, muşchi striaţi. Faţă de plasmă, concentraţia în hematii şi leucocite este de 2, respectiv 2oo ori mai mare. Medicamentul se depune de asemenea în fanere, de unde se elimină foarte lent.

Prin metabolizare se formează mai mulţi compuşi, dar în mică proporţie: un derivat O-demetilat şi alţi derivaţi rezultaţi din degradarea catenei laterale.

Eliminarea este înceată (se mai regăseşte în urină la cîteva săptămîni de la încetarea tratamentului); acidifierea urinii accelerează eliminarea.

<u>Proguanil</u>. După absorbţia intestinală (destul de lentă) se fixează puternic în ficat (de 4oo ori mai mult decît în sînge), apoi în plămîn, splină, rinichi, muşchi, măduva osoasă - fapt ce îi asigură durată lungă de acţiune.

Proguanil se metabolizează, dînd prin ciclizare o dihidrotriazină cu activitatea antimalarică de 1o ori mai mare; de aceea medicamentul administrat per os este mai activ decît pe cale parenterală. Eliminarea are loc 6o% ca atare şi 4o% sub formă ciclizată activă.



<u>**Pirimetamina**</u> este absorbită lent dar total din tractul gastrointestinal. Este metabolizată în proporţie de 8o%, însă nu se cunoaşte structura şi acţivitatea antimalarică a metaboliţilor; 2o% se elimină ca atare.

<u>Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune</u>

Se ştie că ciclul de viaţă al parazitului malariei,

Plasmodium, parcurge următoarele etape :
- faza preeritrocitară (tisulară primară), asexuată ;
- faza eritrocitară, asexuată (formare de schizonți);
- faza exoeritrocitară (tisulară secundară), asexuată ;
- faza sexuată (formare de gametociți), începută în sîngele omului și terminată în stomacul țînțarului Anofel femel.

Un medicament antimalaric perfect ar trebui să fie eficient în toate etapele de dezvoltare ale parazitului, la toate speciile sale. In realitate, antimalaricele se clasifică (schematic) astfel :
- <u>medicamente sporozoicide</u> (proguanil): acționează asupra formelor preeritrocitare, împiedecînd instalarea infecției (tratament profilactic cauzal);
- <u>medicamente schizontocide</u> (chinină, mepacrină, 4-aminochinolinice - clorochină, proguanil, pirimetamină): acționează asupra formelor eritrocitare, împiedecînd apariția simptomelor clinice (tratament supresiv) sau oprind accesul malariei deja apărute (tratament curativ);
- <u>medicamente pentru tratament radical</u> (8-aminochinolinice-primachină, parțial paludrin, asocieri diferite): acționează asupra formelor eritrocitare și exoeritrocitare, împiedecînd apariția acceselor, ca și a recăderilor ;
- <u>medicamente gametocide</u> (8-aminochinolinice,paludrin): acționează asupra formelor sexuate (gametociți) din sînge, eliminînd sursa de reinfectare a țînțarilor ;
- <u>medicamente sporontocide</u> (proguanil, pirimetamină): împiedică formarea sporozoiților la țînțar.

Aspcierea mai multor antimalarice este adesea indicată.

Dintre 8-aminochinolinice, pamachina este activă, dar greu tolerată, pentachina și izopentachina sînt destul de active și mai puțin toxice, plasmocidul, bine tolerat, este mai puțin eficient; cel mai valoros derivat din această serie este primachina (indicată în mod deosebit împotriva recăderilor), și cu toxicitate mai slabă decît a pamachinei.

Dintre 4-aminochinolinice, clorochina este cel mai utili-

zat schizonticid, înlocuind treptat mepacrina, care la rîndul ei se substituise chininei. Antimalaricele 4-aminochinolinice servesc şi în tratamentul colagenozelor (lupus eritematos) şi în reumatologie (poliartrită reumatismală).

Paludrinul este cel mai puţin nociv dintre antimalaricele curent întrebuinţate.

Pirimeţamina se foloseşte de obicei în asocieri.

In tab.64 şi 65 sînt prezentate diferenţele între doza terapeutică şi doza toxică, ca şi doza $letală_{50}$ la unele antimalarice.

tab.64. Doza terapeutică şi doza toxică la unele antimalarice (după Fréjaville)

derivatul	doza terapeutică g	doza toxică g
chinină	1 - 3	4
pamachină	o,o2o- o,o6o	o,5
primachină	o,o15- o,o45	o,1
plasmocid	o,o1o- o,o3o	o,1
clorochină	o,1oo- o,6oo	2
hidroxiclorochină	o,2oo- o,6oo	2
amodiachină	o,2oo- o,6oo	2
mepacrină	o,2oo- o,8oo	2
paludrin	o,3oo- o,6oo	1
pirimetamină	o,o26- o,o7o	o,2

Doza letală de clorochină este 4-5 g.

In ceea ce priveşte calitatea acţiunii nocive, există deosebiri importante între aceste medicamente, dependente de structura chimică.

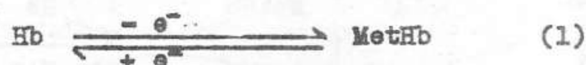
Efecte methemoglobinizante şi hemolitice : sînt caracteristice derivaţilor 8-aminochinolinici.

Se ştie că în mod normal în organism există un echilibru între hemoglobină şi methemoglobină (2% raportată la Hb totală). Reconversiunea MetHb în Hb necesită un donor de elec-

tab.65. DL_{50} pentru unele antimalarice de sinteză
(după Raquet, cit.Fauran)

derivatul		DL_{50} mg/kg	
clorochina	şoarece	i.v.	40
	iepure	i.v.	8
	şoarece	s.c.	150
	iepure	s.c.	75-100
	şoarece	oral	400
	iepure	oral	700
hidroxiclorochina	şoarece	oral	3100
amodiachina	şoarece	oral	550
	şoarece	i.p.	225
mepacrina	şoarece	i.v.	50
	iepure	i.v.	8
	şoarece	s.s.	300
	iepure	s.c.	75

troni, cu ajutorul căruia Fe^{3+} trece în Fe^{2+}, după ecuaţia :


$$Hb \underset{+e^-}{\overset{-e^-}{\rightleftharpoons}} MetHb \qquad (1)$$

Donorii sînt (fig.1) :

- $NADH_2$: în calea de degradare anaerobă Embden-Meyerhof a glucozei (glicoliză) intervin enzimele gliceraldehid-fosfat-dehidrogenaza (GAPD) şi lactiodehidrogenază (LD), care necesită NAD. Sistemul $NAD/NADH_2$ este cuplat cu Hb/MetHb. $NADH_2$ nu transferă electronii direct pe MetHb, ci prin intermediul enzimei methemoglobin-reductaza I (diaforaza).
- $NADPH_2$: în ciclul oxidativ pentozic, la transformarea glucozo-6-fosfatului la 6-fosfo-gluconat (6-PG), ca şi la trecerea acestuia în pentoză-5-fosfat, intervin enzimele glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza (G-6-PD) şi 6-fosfo-glucono-dehidrogenaza (6-PGD),

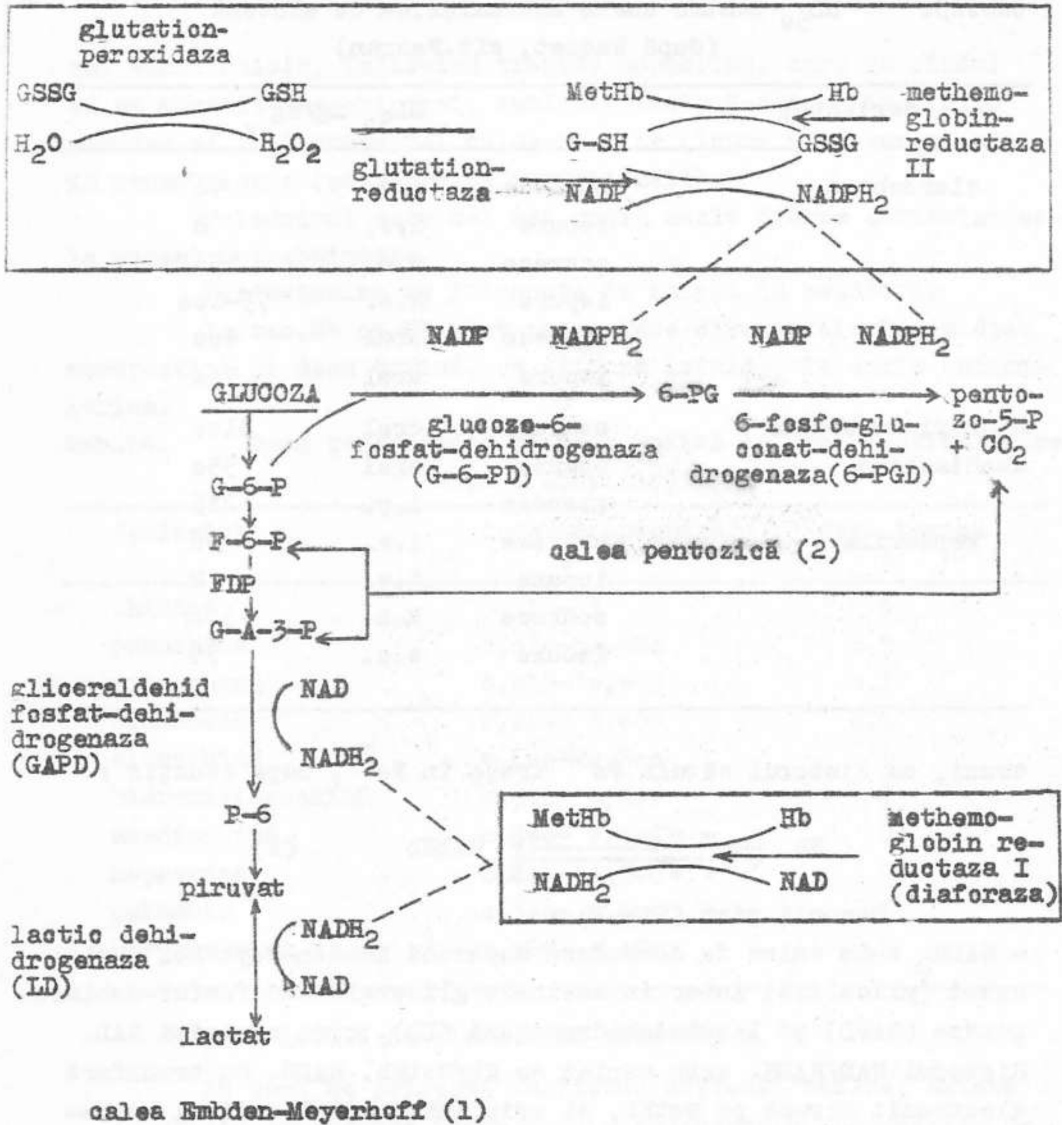


Fig.9. Căile de transformare a... methemoglobinei în hemoglobină

necesită NADP. Pe această cale este furnizată riboza, consti ent al acizilor adenilici macroergici ADP şi ATP. Sistemul N $NADPH_2$ este cuplat cu Hb/MetHb prin intermediul sistemului G GSH.

- GSH : în transferarea electronilor intervin enzimele methem globin-reductaza II şi glutation-reductaza. GSH converteşte î apă, apa oxigenată (care se formează în cantităţi mici, dar pe manent, în hematii, şi care ar oxida Hb la MetHb), trecînd în GSSG.

$NADPH_2$ este deci esenţial pentru două reacţii vital ale hematiei: reducerea MetHb în Hb şi reducerea GSSG în GSH, (respectiv a H_2O_2 în H_2O).

Echilibrul din reacţia (1) poate fi deplasat în sensul formării masive a MetHb în două situaţii (fig.1o).

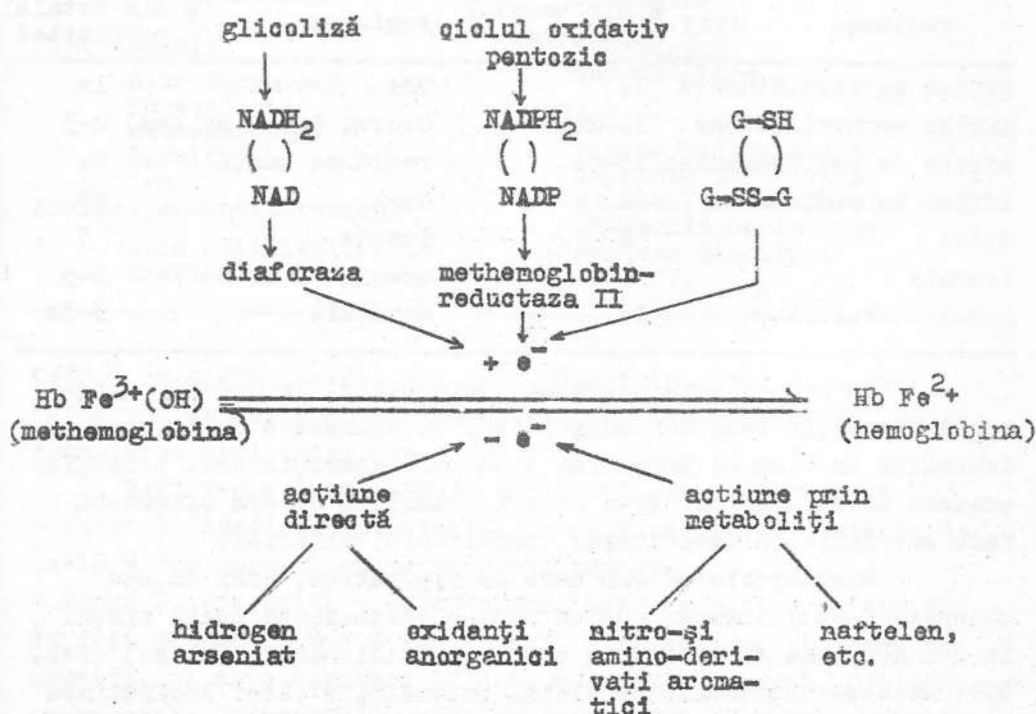


Fig.1o. Echilibrul methemoglobină-hemoglobină

- cînd sistemele enzimatice reducătoare nu funcţionează eficient, din cauza unui defect enzimatic sau a anomaliei structurale a globinei: methemoglobinemie congenitală ;
- sînd sistemele reducătoare funcţionează normal, însă intervin toxici oxidanti (prin ei înşişi sau prin metaboliţi), care desprind un electron şi trec Fe^{2+} în Fe^{3+} cu o viteză atît de mare, încît capacitatea de reducere a sistemelor enzimatice este depăşită : methemoglobinemie toxică.

Una din enzimopatiile cele mai frecvente este deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-PD). Ea afectează 3% din populatia globului, (aproximativ 1oo milioane de persoane), fiind mai răspîndită în regiunile malarice (tab.66).

tab.66. Deficienţe în G-6-PD în diferite regiuni de pe glob (după Prankerd, cit.de Prişcu)

regiunea	% din totalul populaţiei	regiunea	% din totalul populatiei
Africa de vest, Nigeria	1o	SUA	1o
Africa centrală, Congo	15-2o	Caucaz (nord şi sud)	2-3
Africa de est, Tanganica	15-3o	regiunea kurdă	6o
Africa de sud, Bantu	2	Irak	25
China	2	Turcia	5
Japonia	0	Grecia	2-5
Insulele Filipine	12	Sardinia	3-3o

In aceste zone scăderea conţinutului în G-6-PD reprezintă o reacţie genetică adaptativă, de apărare a organismului, dobîndită în timp şi transmisă ereditar: apariţia unui potenţial oxidant al celulei printr-o uşoară acumulare de apă oxigenată face mai dificilă dezvoltarea parazitului malariei.

Enzimopatia G-6-PD este de tip latent, căci în mod obisnuit este discretă, putînd rămîne necunoscută toată viaţa. In contact însă cu substanţe oxidante (medicamente toxice) (tab. 67), acestea suprasolicită ciclul pentozic, a cărei desfăşurare este deja deficitară prin lipsa (scăderea) G-6-PD. Cantitatea

tab.67. Unii agenţi consideraţi că produc hemoliză la deficienţii în G-6-PD (după Oski, cit.Prişcu)

Antimalarice :

primachina
pamachina
pentachina
plasmochina
crînocid
chinacrina
chinina

Sulfonamide :

sulfanilamid
N-acetilsulfanilamid
sulfacemid
sulfametoxipiridazina
sulfizoxazol
sulfapiridina

Nitrofurani:

nitrofurantoin
furazolidin
nitrofurazon
furaltadon

Analgezice-antipiretice:

acid acetilsalicilic
acetanilid
acetofenetidin
antipirin
amidopirin
acid paraaminosalicilic

Sulfone

Altele :

dimercaprol
albastru de metilen
naftalină
acetil-fenil-hidrazin
probenacid
vit.K
cloramfenicol
chinidina
fasole Fava
clorochina
tetraciclina

Infecţii :

viroze respiratorii
hepatite infecţioase
mononucleoză infecţioasă
pneumonii bacteriene
acidoza diabetică

---

redusă de $NADPH_2$ nu îşi mai poate îndeplini cele 2 roluri : reducerea MetHb la Hb şi a GSSG la GSH, iar lipsa GSH duce la acumularea apei oxigenate.

Deficienţa în G-6-PD se manifestă sub două forme :

- forma A, specifică populaţiei de rasă neagră, cu deficit de 10-15 % din normal, atingînd numai hematia ;
- forma B, specifică populaţiei din bazinul mediteranian, cu deficit G-6-PD sub 5 % din normal, care atinge, în afară de hematie, şi alte ţesuturi (ficat, mucoasă duodenală, rinichi, suprarenale, leucocite), ceea ce explică şi gravitatea acestei forme.

Fiind legată de cromozomul sexual x, genopatia atinge în

special bărbații, care au un singur cromozom x,. Femeile au doi cromozomi x și de obicei sînt heterozigote, gena mutagenă afectînd doar un cromozom x; în rare cazuri ele sînt homozigote - atunci cînd ambii cromozomi x (prăveniți de la ambii părinți)sînt purtători de fenotip al genei mutante. Ca atare, formele clinice prezentate de femei sînt mai ușoare, asemănătoare formei A (rasa neagră).

In țara noastră, prezența enzimopeniei se datorește atît zonei geografice, în trecut puternic impaludată, cît și populației rezultată parțial din colonizarea romană, rasă originară din bazinul mediteranian.

In cazul derivaților 8-aminochinolinici, acțiunea methemoglobinizantă și hemolitică îmbracă două aspecte :

a) Aspectul toxic propriu-zis, datorit formării metabolitului hidroxiaminic, care acționează asupra oxihemoglobinei duce la formarea peroxidului de hemoglobină (HbH_2O_2) ; descompunerea acestuia se realizează în principal prin acțiunea glutation-peroxidazei (GP) după ecuația :



$$Hb\ H_2O_2 + 2\ GSH \xrightarrow{GP} HbO_2 + GSSG + 2\ H_2O$$

Utilizarea GSH în această reacție îl sustrage de la rolul său normal, de reducere a MetHb în Hb; ca atare, echilibrul fiziologic între MetHb și Hb se rupe și se acumulează cantități anormale de MetHb.

In descompunerea HbH_2O_2 intervine în mod secundar și catalaza.

Acest mecanism explică în parte methemoglobinemia masivă - apărută la doze de 8-aminochinolonice superioare celor terapeutice - dar nu justifică accidentele survenite la doze terapeutice.

b) Aspectul de susceptibilitate individuală : prin deficit congenital în G-6-PD, lanțul reacțiilor din calea de degradare oxidativă pentozică este încetinit, apărarea antihemolitică dăstrusă; se acumulează methemoglobină și apă oxigenată, rezultînd methemoglobinemie (decelată la examen de laborator) și corpii lui

Heinz (formați din coleglobină - methemoglobină insolubilă ireversibilă). Pe de altă parte, calea de degradare pentozică procură, în mod obișnuit, hematiei, energie prin factorii macroergici ATP/ADP; scăderea energiei determină îmbătrînirea prematură a hematiei, cu lizarea ei (sindrom hemolitic). Hematiile tinere sînt mai rezistente la hemoliză.

Toate aceste manifestări, obișnuit inaparente, sînt brusc revelate în contact cu antimalaricele 8-aminochinolinice.

Alte tulburări hematologice. In afară de anemia hemolitică, proprie derivatilor 8-aminochinolinici, antimalaricele de sinteză mai pot determina:

- anemia megaloblastică, caracteristică pirimetaminei, manifestată prin sindrom digestiv și neuroanemic, asemănător celui din anemia megaloblastică din hipovitaminoza B_{12} sau carență în acid folic. Faptul este explicabil, știut fiind că metabolitul pirimetaminei interferă cu metabolismul acidului folic și deregleazä astfel sinteza acizilor nucleici. Dereglarea se repercută asupra procesului de maturare celulară și în special a seriei roșii, cu apariția megaloblastelor și megalocițilог.

Acest efect advers apare fie la administrarea dozelor mari, fie la subiecții cu tulburări preexistente ale metabolismului vitaminei B_{12} și acidului folic.

- anemia aplastică este dată - rareori - de dozele mari de mepacrină și clorochină. Mecanismul este alergic sau toxic direct (prin acumulare la nivelul organelor hematoformatoare și prin eliminare lentă).
- leucopenia este frecventă, dar ușoară. Mecanismul este toxic direct (prin acumularea medicamentului la nivelul leucocitelor) și prin intervenție în procesul de maturare (prin intrarea în reacție cu nucleoproteinelor). Unele antimalarice (primachină, proguanil) pot da, dimpotrivă, leucocitoză.
- trombopenia, de asemenea neevidențiată clinic, recunoaște același mecanism - de interferență în sinteza acizilor nucleici sau de reacționare cu nucleoproteinele deja formate.
- porfinuria a fost observată uneori. Eliminarea crescută de copro-

porfirină I poate însoţi hemoliza (din anemia hemolitică) sau poate fi consecinţa perturbării metabolismului porfirinic, prin acţiune toxică a medicamentului.

Pigmentarea tegumentelor, mucoaselor, fanerelor este caracteristică plasmochinei, mepacrinei şi pirimetaminei în cazul tratamentelor mai îndelungate.

Mecanismul constă în capacitatea acestor antimalarice de a se distribui în toate ţesuturile, eliminîndu-se apoi lent ca substanţe galbene; fie medicamentele ca atare (plasmochin şi mepacrin), fie metaboliţi (pirimetamina).

Pigmentarea galbenă a tegumentelor, repartizată uniform, duce la confuzie cu coloraţia icterică, dar se deosebeşte de aceasta printr-o accentuare a coloraţiei pe faţa dorsală a braţelor şi picioarelor, în jurul gurii şi la nivelul pliurilor cutanate. In plus, după dispariţia coloraţiei galbene, unele porţiuni (unghiile, nasul, urechiile) rămîn colorate un timp în cenuşiu, datorită unui pigment care conţine fier.

Mucoasele, în special conjunctivală, este intens colorată, dar localizarea maximă a pigmentului este inversă celei din coloraţia icterică.

Fanerele reţin de asemenea substanţa, care persistă mai mult (pînă la un an) decît în cazul tegumentelor şi mucoaselor. După eliminarea completă pot rămîne sechele ireversibile (depigmentarea părului).

Secreţia lacrimală, sudorală, urina pot fi colorate în galben.

Tulburările neuropsihice diferă ca mecanism, în funcţie de structura chimică a medicamentului.

- stimularea sistemului nervos central, manifestată prin ameţeli, insomnie, iritabilitate, agitaţie psihomotorie, constituie aşa numita "beţie mepacrinică" sau "reacţia plasmochinică"; numirea este improprie, căci fenomenele sînt date de toate antimalaricele de sinteză, ca şi de chinină. In doze mari (în tratamentul colagenozelor) se poate ajunge la dezorientare temporală, convulsii epileptiforme şi chiar psihoze toxice (astăzi foarte rare).

Mecanismul acestor tulburări, cînd sînt date de antimalaricele chinolinice (inclusiv mepacrina) este toxic-iritativ direct asupra structurilor cerebrale, consecință a acumulării substanței (sau metaboliților) la nivelul SNC.

- aceleași manifestări, la care se adaugă tulburări oculare (mioză, exoftalmie) sau cardiovasculare (hipotensiune, bradicardie) prin paralizie simpatică centrală, sînt date de proguanil și pirimetamină, însă printr-un mecanism diferit de cel toxic-iritativ direct: se produce perturbarea activității celulei nervoase prin substituirea porfirinelor cerebrale cu complexe formate de antimalarice cu cuprul, care intră în competiție cu porfirinele din cauza asemănării lor structurale.

In terapeutica modernă fiind folosite doze mult mai mici decît în trecut, amploarea manigestărilor neuropsihice este mult redusă; rămîne însă problema tratamentului îndelungat din unele colagenoze care poate genera tulburările grave amintite.

Tulburările de vedere sînt :

- scăderea acuității vizuale (în tratamentul cu mepacrină), consecință a edemului conjunctival, cu iritarea straturilor superficiale ale corneei, datorită substanței acumulate în țesut si eliminată prin secreția lacrimală;

- tulburarea procesului de acomodare și diplopia, caracterizează împreună cu scăderea acuității vizuale, tratamentul cu clorochină, și se datoresc lezării directe produse de substanță, ca și acțiunii sale slab parasimpaticolitice.

In condițiile tratamentului actual, tulburările de vedere sînt reversibile.

Manifestările de sensibilizare sînt :

- erupțiile cutanate diferite, caracterizate prin simetria leziunilor, sau prin fixitatea lor (lichen plan). Ele apar, fie la primul contact (idiosincrazie), fie după un timp de la începerea tratamentului. Se pot produce erupții și la simplu contact tegumentar, afectînd persoanele care manipulează substanța. După dispariția erupțiilor, pot rămîne sechele: hiper-sau depigmentare, alopecie, alterări ale unghiilor.

<u>Manifestări digestive</u> : sînt frecvente, dar de mică intensitate.
- grețuri, dureri epigastrice și abdominale, a căror freevență crește în raport cu doza, se datoresc acțiunii iritative a structurii chinolinice asupra mucoasei gastrointestinale.
- vărsături, accelerarea tranzitului intestinal, sînt consecința (pe lîngă a efectului iritativ) acțiunii de împiedecare a acidului folic de a lua parte la sinteza acizilor nucleici; ca urmare, diviziunea celulară este afectată și suferința se repercută în primul rînd asupra structurilor cu mare capacitate de multiplicare, ca celulele mucoasei gastrointestinale.
- reducerea cantității sucului gastric și a calităților sale, (aciditate, putere peptică) este proprie plasminului, fiind o manifestare de tip parasimpaticolitic.

S-a constatat că pentru efectele secundare digestive se instalează un anumit grad de toleranță.

<u>Tulburările cardiovasculare</u> constau în :
- vasodilatație și hipotensiune, prin deprimarea centrilor vasomotori bulbari ;
- bradicardie și scăderea debitului cardiac prin deprimarea funcției de conducere și contractibilitate a cordului (asemănător chininei). Tulburările sînt mai frecvente în seria 4-aminochinolinei și s-ar datora acumulării cardiace, care determină efecte cardiotrope; nu se cunoaște cauza fixării preferențiale a medicamentului în acest țesut.

<u>Tulburările funcționale renale</u> sînt evidențiate de obicei prin examenul urinii și constau în hematurie și cilindrurie. Ele se explică prin faptul că antimalaricele se elimină prin urină (ca atare sau ca metaboliți),realizînd concentrații mari la nivelul nefronilor. Are loc o acțiune iritantă, atît la nivelul glomerulului (cu permeabilizarea membranei și trecerea unei cantități mai mari de hematii), cît și a tubilor (cu împiedecarea retroabsorbției cantităților anormale filtrate glomerular și cu apariția cilindruriei).

Simptomatologie

Este diferită, în funcţie de natura antimalaricului.

Derivaţi 8-aminochinolinici : predomină :
- manifestări de methemoglobinemie :

- cianoză: methemoglobina nu mai asigură transportul de oxigen;

- atingere hepatică : Hb eliberată din stroma globulului trece în plasmă şi acţionează toxic la nivelul hepatocitului;

- oligo-anurie: o parte din Hb (neeliminată prin urină) se depune în tubii renali ;

- anemie hemolitică.

- alte manifestări (la doze toxice):

- tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături);

- hipotensiune, mergînd pînă la colaps.

Derivaţi 4-aminochinolinici: apariţia simptomelor este bruscă şi evoluţia intoxicaţiei rapidă; ea este caracterizată prin:
- tulburări nervoase, ameţeli, tulburări oculare, somnolenţă, apoi comă profundă, calmă, hipertermică, întretăiată de crize convulsive;

- tulburări respiratorii, dispnee accentuată putînd duce la apnee ;

- tulburări cardiovasculare (precoce), tulburări de ritm, scăderea tensională, colaps;
- tulburări renale, oligurie sau modificări decelate numai la examenul de laborator.

Se înregistrează un număr mare de decese.

Mepacrina: peste 2 g determină excitaţie psihomotorie prelungită.

Paludrin (este puţin toxic): în doze toxice determină tulburări digestive, hematurie, anurie, atingere oculară.

Pirimetamina : intoxicaţia se caracterizează prin : tulburări digestive, convulsii, coma, tulburări de ritm cardiac. Moartea survine prin colaps cardiovascular.

Examen anatomo-patologic

Leziuni renale şi hepatice, leziuni ale mucoasei gastrointestinale, edem pulmonar; cordul şi sistemul nervos sînt puţin afectate.

Tratament

Derivaţi 8-aminochinolinici

- methemoglobinemie de origine pur toxică :
  - în cazurile uşoare, sistemele enzimatice însăşi reduc cantitatea anormală de MetHb ;
  - în cazurile grave este necesară oxigenoterapie hiperbară şi administrare de vit.C sau albastru de metilen.
- methemoglobinemie prin deficienţă eritrocitară în G-6-PD :
  - oxigenoterapie hiperbară ;
  - transfuzie - exanguinotransfuzie.

Derivaţi 4-aminochinolinici

- spălături stomacale şi purgativ salin (eficiente dacă sînt precoce;
- tratament simptomatic :
  - reanimare cardiorespiratorie;
  - examen oftalmologic (de urgenţă) ;
- tratament epurator :
  - exanguinotransfuzie (dacă bolnavul este văzut înainte de a 6-a oră);
  - acidifierea urinii (pentru grăbirea eliminării).

Toxicologie analitică

- Derivaţi ai 8-aminochinolinei

Izolare :

a) Metoda Brodie: lichidul se alcalinizează şi apoi se extrage cu amestec de eter de petrol şi alcool amilic. Alcoolul amilic are rolul de a micşora reţinerea derivatului aminochinolinic extras în eterul de petrol de către pereţii de sticlă, prin adsorbţie.

b) Metoda Alving: foloseşte pentru extracţie (tot în

mediu alcalin) un amestec de heptan şi alcool izobutilic.

Identificare şi dozare

1. Reacţii de culoare

a) Diazotare şi cuplare: după eliberarea grupării 8-amino prin hidroliză, aceasta este diazotată şi cuplată cu acid sulfanilic, rezultînd o culoare roşie, fotometrabilă.

b) Alte reacţii de culoare

	H_2SO_4 + CH_2O	molibdat de NH_4	vanadat de NH_4	Reacţia Vitali
pamachina	portocaliu	albastru-deschis	purpur-brun	brun-galben/portocaliu
primachina	portocaliu	albastru-deschis	purpur-brun	verde-galben/portocaliu
plasmocid	portocaliu	albastru-deschis	purpur-portocaliu	galben-portocaliu
pentachina	portocaliu	albastru-deschis	purpur	brun-galben

2. Spectrofotometrie în u.v. şi i.r. (tab.68)

3. Determinări biologice

a) Dozarea spectrofotometrică a methemoglobinei: se determină extincţia la 630 nm a unei diluţii de sînge, înainte şi după transformarea totală a Hb în MetHb şi în cianmethemoglobină.

b) Dozarea spetrofotometrică a 6-glucozo-fosfat-dehidrogenazei (6-GPD): este bazată pe transformarea NADP în $NADPH_2$ cu ajutorul sistemului redox bromură de difeniltetrazoliu/formazan, în prezenţa unui transportor de hidrogen (fenazina).

c) Dozarea glutationului redus, G-SH (metoda Patterson): complexul format din G-SH şi aloxan prezintă absorbţia maximă la 305 nm.

- Derivaţi ai 4-aminochinolinei:

Izolare:

a) Din urină: Metoda Specia-Monnet - se alcalinizează urina şi se extrage cu eter, cloroform sau dicloretan; după spă-

lare, faza organică este epuizată cu acid sulfuric diluat.

b) Din sînge: se utilizează sînge total, căci acești derivați se fixează în cantitate importantă pe hematii.

- Metoda Griffon-Le Breton: în prealabil trebuie desfăcute legăturile protrină-medicament. Se transformă sîngele într-un amestec pulverulent prin mojarare cu Na_2SO_4 anh, apoi se extrage antimalaricul cu un solvent organic.

- Metoda Specia-Monnet: se fierbe pe B.M. sîngele hemolizat timp de 3 min. în prezență de KOH, apoi se extrage cu eter.

c) Din organe, sînge, urină : metoda Wo-Phi-Hung - produsul biologic care ar putea conține medicamentul sub formă de N-glucuronoconjugați, este defecat cu acid tricloracetic; filtratul este supus hidrolizei acide, alcalinizat apoi epuizat cu dicloretan pentru extragerea antimalaricului.

Identificare și dozare

1. Reacții de precipitare

a) Reacția Tanret-Mayer : precipitat alb, care se pretează la analiză cantitativă prin nefelometrie.

2. Reacții de culoare

a) Reacția de molibdat și sulfocianură: se solvă reziduul de la evaporarea solventului organic cu H_2SO_4 1 %, apoi se tratează cu molibdat de amoniu (sodiu); precipitatul se separă și se solvă într-un amestec de H_2SO_4 $SnCl_2$ KSCN. Rezultă o culoare galbenă-portocalie-roșie, extractibilă cu alcool amilic, fotometrabilă. In această reacție, molibdatul este redus la cation molibdic de către $SnCl_2$; acesta reacționează cu sulfocianură.

b) Reacția cu aconitină: în mediu de anhidridă acetică se obține o culoare roșie, fotometrabilă.

c) Reacția cu metilorange (metoda Chambon): culoare extractibilă cu solvent organic; metoda este sensibilă și precisă.

3. Spectrofotometrie în u.v. și i.r. (tab.68)

4. Metoda cromatografică (pe hîrtie și în strat subțire); revelare prin :

a) Expunere la lumina u.v. - fluorescență albastră.

b) Pulverizare cu - reactiv iodoplatinat (pete violacee,

virînd la gălbui); reactiv iodobismutic (pete portocalii).

5. Metoda polarografică: se polarografiază medicamentul într-o soluţie metanolică, în prezenţă de clorură de litiu.

6. Metoda fluorimetrică: rezidiul de la extragere este dizolvat într-o soluţie alcalină (pH 9,5), apoi se măsoară fluorescenţa la 4o5 nm, după excitare la 35o nm. Se poate de asemenea oxida clorochina într-un produs mai fluorescent.

7. Test de diferenţiere între primachină şi clorochină: se dizolvă 1o mg produs în 5 ml apă şi se adaugă 1 ml sulfat de amoniu-ceriu 5 % în HNO_3 diluat; primachina, spre deosebire de clorochină, dă o culoare intens violet.

- Derivaţi de acridină, biguanidină, diamino-pirimidinei

Izolare: din soluţii apoase alcaline, cu solvenţi organici.

Identificare

1. Reacţii de culoare

- pentru mepacrină :

	H_2SO_4+ CH_2O	molibdat de NH_4	vanadat de NH_4	Reacţia Vitali
mepacrină	galben-deschis	galben-verde	purpur-galben	galben/galben-purpur

- pentru Paludrin

a) Reacţia cu sulfat de cupru: la 1o ml soluţie saturată de paludrin-clorhidrat se adaugă o picătură soluţie 1o % sulfat de cupru şi 2,5 ml amoniac diluat (1o w/w NH_3), se agită puternic şi se extrag cu 5 ml benzen, care se colorează în purpur-roşu.

2. Metoda spectrofotometrică în u.v. şi i.r. (tab.68).

3. Metoda fluorimetrică

- pentru mepacrină : rezidiul se solvă în H_2SO_4, se supune la excitaţie la 37o nm şi se determină fluorescenţa la 515 nm.

tab.68 Spectrofotometrie în u.v. şi i.r.

produsul	u.v.(maxime)							i.r.(în KBr).		
	apă	eta-nol	meta-nol	H_2SO_4 o,1 N	HCl o,1 N	HCl o,ol N	NaOH o,1 N	A	B	C
pamachina				223,261			237,297, 287,362	1458	1393	1357
primachina bază				223,261, 282,334, 4o6						
primachina fosfat						265, 282		1611	815,1595	123o,1572
pentachina				222,265, 277,331, 4oo						
clorochina bază				221,236, 257,329		343		1573	1538	1372,1448
clorochina fosfat						257, 329 343				
hidroxiclo-rochina				221,236, 25o,256, 343				1579	1447	1372,16ol
amodiachina bază				224,238, 342				1565	148o	815,1255, 1535
amodiachina clorh.					343					
mepacrina	279			22o,28o				1225	1462,1557	1625
proguanil			258	247				1534	1492,1635	1575
pirimetamina		287				272		1445 1575 1628		

TOXINE

(ZOO - FITO - BACTERIOTOXINE)

Toxinele sînt toxice organice secretate de celulele vii ale animalelor, vegetalelor sau bacteriilor.

Ele sînt clasificate în trei grupe :

- zootoxine (toxine animale);
- fitotoxine (toxine vegetale);
- bacteriotoxine (toxine bacteriene).

ZOOTOXINE, VENINURI

Zootoxinele sînt destul de răspîndite în regnul animal. Unele animale elaborează venin, secretat în scop de apărare sau de atac (animale veninoase), la altele organismul întreg sau numai unele organe sînt toxice (animale otrăvitoare).

Reptile Numeroasele specii (aprox.25oo) de şerpi răspîndiţi pe tot globul provoacă anual peste 5oo.ooo de victime, un procent însemnat fiind cazuri mortale.

Principalele specii de reptile periculoase sînt : viperidele, crotalidele, elapidele şi hidrofidele; în Europa trăiesc numai viperidele. In ţara noastră se cunosc : vipera amodytes (Banat), vipera berus (Carpaţi), vipera ursini (podişul Transilvaniei) şi vipera renardi (Delta Dunării).

Veninul este produs de glandele parotide şi labiale superioare şi se scurge prin canalele care străbat cei doi dinţi fixaţi în maxilarul superior.

Veninul este galben, vîscos, inodor, parţial solubil în apă, complet solubil în soluţie de NaCl; prin uscare se transformă în pulbere, menţinîndu-şi acţiunea toxică mai mult timp.

S-au identificat în veninul de şarpe trei toxine:

- neurotoxina (cu acţiune asupra SNC);
- hemoragina (cu acţiune hemoragipară);
- hemolizina (cu acţiune hemolitică);

prima predomină la elapidee (cobra), ultimele două la viperide.

Veninul conține și o serie de enzime: hialuronidaza (de cantitatea căreia depinde viteza de difuzare a veninului), esteraze (pun în libertate esterul monopalmitoglicerofosforic al colinei, cu acțiune hemolitică) etc., ceea ce contribuie la producerea dereglărilor tisulare.

Simptomatologia constă în :

Manifestări locale: mușcătura în sine este puțin dureroasă, dar la scurt timp se resimte o durere vie în locul pătrunderii veninului și apar un edem dur, dureros; cele două semne ale mușcăturii sînt foarte evidente. In cîteva ore edemul cuprinde întregul membru mușcat, care este cianotic, rece, cu pete hemoragice subcutanate. In 12 ore apar adenopatii și flictene. Treptat acestea se escarifică, iar leziunile se pot suprainfecta sau vindeca in cîteva zile.

Manifestări generale: îndată se instalează o stare de panică, cefalee, dureri toracice, sete, cîteodată sindrom disenteric. In general însă, în ziua a doua survin tulburări datorite alterării permeabilității capilare, hemolizei și fibrinopeniei: hemoragii (gingivoragii, hematurii), purpura. Unele cazuri evoluează cu insuficiență circulatorie, colaps, apnee și moarte. Aceste cazuri foarte grave se observă în special la copii, vîrstnici și adulți netratați; gravitatea depinde de asemenea de regiunea afectată (cea mai periculoasă fiind toracele și capul), de cantitatea veninului, de promptitudinea și corectitudinea tratamentului. Mortalitatea este de 4-8 %.

Tratamentul cuprinde:

- eliminarea veninului : eficiența aplicării garoului este contestată; uneori dă rezultate crioterapia timp de 24 ore (ghiață aplicată local scade resorbția veninului și reduce acțiunea peptidazică termolabilă); mai eficientă este incizarea pielei din zona mușcată(mărginită de cele două semne ale dinților viperei), apoi absorbirea, fie cu o ventuză, fie cu gura (salvatorul nu riscă să fie intoxicat, dacă nu prezintă leziuni ale mucoasei bucale - căci toxicul nu se absoarbe prin mucoasa intestinală) ;

- seroterapia : se folosește ser antiviperic polivalent, s.c., aplicat cît mai precoce (cantitățile sînt în funcție de intervalul scurs de la accident, vîrsta și greutatea intoxicatului);
- tratament complimentar :
  - evitarea infecției : antibioterapie și ser antitetanic (în lipsă, spălarea plăgii cu soluție de permanganat);
  - combaterea durerii: analgezice nedeprimante masiv a centrilor respiratori ;
  - tratamentul insuficienței circulatorii ;
  - asistență ventilatorie cu intubație traheală în caz de apnee;
  - epurație extrarenală, în caz de insuficiență renală acută.

Batracienii nu posedă un mijloc de inoculare a veninului, dar secretă lichide toxice în scop de apărare.

Salamandrele (Salamandra maculata) excretă prin glandele dermice un venin alcalin cu acțiune stupefiantă și paralizantă, asemănătoare pilocarpinei și un venin acid, convulsivant (salamandrina).

Broaștele (Bufo vulgaris) posedă un venin din care s-au izolat doi produși: bufotalina, cu acțiune asemănătoare digitalinei și bufotenina, cu efect paralizant; din piele s-a izolat un principiu hemolitic energic.

Pești. Există aproximativ 500 de specii de pești din regiunile tropicale a căror ingestie prezintă un pericol pentru om din cauza toxinei conținute în sînge (ichtiohemotoxici), în carne, piele și viscere (ichtiosarcotoxici) sau în lapți și icre, carnea fiind comestibilă (ichtiotoxici).

In regiunile temperate trăiesc o serie de pești care deversă un venin, prin mușcătură, înțepătură sau contact. Veninul este de obicei hemolitic și/sau neurotoxic. Simptomele sînt în special locale, rareori generale (adesea datorită complicațiilor: suprainfectare, tetanos, gangrenă).

Insecte. Frecvente și adesea neglijate, înțepăturile de insecte pot fi grave, chiar mortale.

Viespea (vespa vulgaris) şi albina (apis melifica). Viespea are un ac situat la extremitatea abdomenului, prin care se scurge veninul. Acul, neavînd croşete, iese cu uşurinţă din plagă şi viespea poate înţepa din nou, eliberînd de fiecare dată mai puţin venin. Dimpotrivă, acul albinei este prevăzut cu croşete şi nu mai poate fi retras; insecta moare, iar în interiorul plăgii rămîne acul împreună cu două glande: "glanda cu venin" terminată cu un rezervor, şi "glanda alcalină".

Compoziţia veninului nu este cunoscută; iniţial s-a crezut că acidul formic este factorul activ. Existenţa histaminei nu a fost confirmată de toate cercetările.

Inţepătura de albine este în general benignă; pot fi însă şi cazuri grave sau mortale şi anume:
- înţepătura la nivelul: limbii şi gurii (asfixie datorită edemului mucoasei laringiene şi faringiene), feţei şi gîtului (edem meningean cu reacţie meningeană), ochiului (keratită şi conjunctivită), intravenoasă (edem pulmonar, cerebromeningean şi colaps);
- sensibilitate individuală: o singură înţepătură poate determina o reacţie inflamatorie cutanată; dacă înţepătura se repetă, poate apărea şoc anafilactic cu convulsii şi asfixie, uneori mortal ;
- numărul înţepăturilor: peste 1o determină intoxicaţie, peste 1oo sînt mortale (la adult).

Ţînţarul (culex pipiens). Inţepătura provoacă papule pruriginoase cu formare de induraţie.

Arahnide. Scorpionii se întîlnesc frecvent în ţara noastră (regiunea subcarpatică a Olteniei); de altfel aceste animale sînt specifice regiunilor calde (nu depăşesc 45^0 latitudine).

Ultimul segment al cozii conţine o veziculă seminiferă terminată cu un vîrf străbătut de două orificii prin care se scurge veninul, cuprinzînd componente neurotoxice, necrozante şi hemolitice.

Inţepătura este foarte dureroasă. In cazurile uşoare au loc numai fenomene locale (congestie cu edem). In cazurile grave,

în special la copii, apar manifestări generale, cefalee, transpirații, vărsături, cianoză, hiperexcitabilitate musculară, și moartea poate surveni prin paralizie respiratorie.

Tratamentul formelor ușoare constă în sugerea rănii și aplicare locală de amoniac sau soluție de permanganat 1/5ooo. In formele grave se folosește ser izotonic clorurat, eventual transfuzie și respirație artificială.

Păianjeni. Spre diferență de țările tropicale, unde trăiesc specii de păianjeni al căror venin cuprinde toxine foarte toxice (au servit la înveninarea săgeților), "păianjenul de cruce"(epeira diadematus) din țara noastră este relativ inofensiv.Ințepătura sa determină doar fenomene locale (inflamație, edem, durere), pentru că veninul este injectat superficial.

Moluște. Diferite scoici comestibile pot acumula în organism toxinele organismelor unicelulare consumate, care însă nu sînt toxice pentru ele însele.

Simptomatologia este dominată de una din următoarele 4 forme :

- forma gastrointestinală (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale) debutează la 8-12 ore de la ingerare. Este datorită bacteriilor patogene din genul Salmonella sau Stafilococ. Tratamentul constă în antiseptici intestinali și rehidratare;
- forma eritematoasă, survine la 1/2-6 ore de la ingerare și se prezintă ca un eritem difuz, localizat inițial la față și gît, apoi generalizat; se poate produce și edemul glotei. Mecanismul este o reacție de intoleranță individuală alergică. Se tratează cu antihistaminice ;
- forma paralitică apare după 1/2 oră de la ingerarea unor scoici conținînd o neurotoxină puternică, mitilotoxina. Se manifestă prin senzație de arsuri și furnicături pe față, constricție laringiană, stare de rău general cu prurit intens, dureri musculare, insomnie. De obicei fenomenele regresează în 12 ore. In cazuri grave însă se instalează paralizie periferică, în special oculară (strabism, midriază, diplopie), apoi paralizie respiratorie și moarte. In aceste cazuri se încearcă evacuarea gastrică, administrare de atropină și ventilație asistată;

- forma hemolitică - după o incubație de cîteva zile, apar primele semne digestive, apoi anemie hemolitică și cîteodată complicații hepatice și renale; intoxicația este gravă.

<u>Celenterate.</u> Meduzele expulzează prin filamente, la atingere, o substanță vezicantă.

FITOTOXINE

A). PLANTE

Foarte multe plante sînt toxice din cauza alcaloizilor, glicozizilor, etc., conținuți. In acest capitol vor fi menționate numai acele plante a căror toxicitate se datorește fitotoxinelor.

Fitotoxinele sînt toxine de natură proteică cu însușiri antigenice, deoarece determină în organism formare de anticorpi.

Cele mai cunoscute fitotoxine sînt: ricina, crotina, abrina.

<u>Ricina</u> este conținută în proporție de 2-3 % în coaja semințelor de ricin (Ricinus communis); în interiorul semințelor se găsește un alcaloid, ricinina, puțin toxic. Uleiul de ricin în care trece ricinina are toxicitate redusă, căci ricina nu se solvă în ulei. Accidentele apar numai la sfărîmarea în gură a semințelor, cu ingerare de ricină. Se cunosc și intoxicații profesionale, legate de inhalarea pulberii în timpul prelucrării semințelor.

Ricina este o pulbere albă, cu reacție neutră, greu dializabilă, termolabilă, rezistentă la acțiunea enzimelor proteolitice, cu proprietăți antigenice.

Ricina se absoarbe din tubul digestiv, după ce o parte a fost distrusă în stomac; din sînge dispare după 6 ore și se elimină pe cale intestinală.

Acțiunea toxică este predominent hemolitică. Intoxicația se produce la adult după ingestia a cîteva semințe de ricin, doza mortală fiind 5-2o semințe (o,o3-o,olo g substanță activă).

După cîteva ore apar semnele clinice și anume:
- tulburări digestive intense: arsuri bucofaringiene, grețuri, vărsături, dureri, diaree sanguinolentă ;

- tulburări nervoase : cefalee, convulsii ;
- tulburări cardiovasculare : cianoză, colaps.

Moartea poate surveni prin paralizia centrului vasomotor sau complicații renale (anurie).

Diagnosticul se face prin: evidențierea resturilor de semințe în conținutul gastric; acțiunea aglutinantă a ricinei asupra suspensiei de hematii.

Tratamentul constă în :
- evacuarea toxicului prin spălături stomacale, urmate de purgativ salin;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- tratamentul colapsului și a insuficienței renale.

Crotina se găsește în semințele de croton (Croton tiglium), alături de uleiul și rezina de croton. Datorită crotinei, uleiul de croton are acțiune locală iritantă: aplicat pe piele determină hiperemie, apoi vezicule purulente; aplicat pe conjunctiva oculară, dă conjunctivite complicate cu keratită și irită, putînd duce la orbire.

Uleiul de croton este și toxic; doza letală este 15-2o picături. Simptomele apar la 1/2 oră de la ingerare : fenomene gastrointestinale, arsuri bucofaringiene, amețeli, colaps. Moartea poate surveni după 12 ore.

Tratamentul constă din evacuarea toxicului, prin spălături gastrice cu apă,, lapte, apă albuminată și tratament simptomatic.

Abrina este toxina conținută în semințele de Arbus precatorius. Are acțiune hemolitică asemănătoare ricinei și, în plus, proprietăți iritante locale. Toxicitatea ei a fost cunoscută de multă vreme: indienii foloseau maceratul semințelor zdrobite pentru otrăvirea săgeților.

B) FUNGI

Din numeroasele specii de ciuperci cunoscute pînă în prezent (peste 12o.ooo specii, grupate în 2ooo genuri și 2oo familii) multe pot genera îmbolnăviri la om.

Acestea pot fi astfel grupate :

- micoze (infecţii micotice), reprezintă pătrunderea mucegaiurilor în ţesuturi, fie direct (infecţie primară), fie în urma unei leziuni (infecţie secundară). Dacă sînt la suprafaţa tegumentelor se numesc dermatomicoze, dacă afectează diferite organe, iau denumirea organului respectiv (pneumonie micotică, etc.);
- micoalergii, reprezintă reacţia anormală a organismului la contactul cu sporii sau metaboliţii fungilor; ele pot lua formă diferită: rinite, dermatite, astm bronşic, etc.;
- mitotoxicoze, sînt intoxicaţii, acute sau cronice, consecinţă a pătrunderii în organism a metaboliţilor toxici ai fungilor.

Unii fungi sînt responsabili totodată de micoze şi micotoxicoze (Aspergillus flavus, A.fumigatus, A.terreus, etc.) sau de micotoxicoze şi micoalergii (Penicillium rubrum).

In cadrul micotoxicozelor se disting :

- intoxicaţii generate prin ingerarea macromycetelor (ciuperci otrăvitoare confundate cu ciuperci comestibile);
- intoxicaţii date de micromycete (fungi dezvoltaţi pe substrate alimentare).

I. Micotoxine (produse de macromycete)
Ciuperci otrăvitoare

Toxicitatea unor ciuperci este cunoscută de multă vreme- cu excepţia ciupercii Cortinarius orellanus, a cărei toxicitate a fost semnalată numai în 1957 - iar numărul speciilor toxice este restrîns (2o-3o, dintre care 2-3 mortale), faţă de peste 1ooo specii care cresc în Europa. Totuşi se înregistrează anual 2o-4o decese şi 2oo-3oo intoxicaţii grave în diferite ţări, ca Elveţia, Franţa, etc. Intoxicaţiile cu ciuperci au loc de obicei prin imprudenţă; se citează însă şi tentative de omucidere.

Diferitele sindroame sînt grupate, după durata incubaţiei, în:

- sindroame cu incubaţie lungă (peste 8 ore), cu apariţia leziunilor organice, cazuri grave, adesea mortale;
- sindroame cu incubaţie scurtă, în general numai cu atingeri

funcţionale.

1. Sindroame cu incubaţie lungă

a) Sindromul faloidian

Este cel mai frecvent şi mai grav (peste 90% din intoxicaţiile mortale cu ciuperci) şi caracterizează intoxicaţia cu Amanita phaloides; toxicitatea Amanitei verna şi Amanitei viroza este identică, însă aceste specii au fost mai puţin studiate.

Din Amanita phaloides s-au identificat două grupe de toxine : amanitine (alfa,beta,gama) şi diferite faloidine. Aceste toxine sînt ciclopeptide cu greutate moleculară de aprox.1000; conţin totdeauna un inel indolic şi un atom de sulf aparţinînd cisteinei, dar care nu se găseşte nici ca grupare tiol, nici ca punte disulfidică. Toxicitatea lor este inegală: DL_{50} la şoarece este în jur de 2 mg/kg la faloidine şi de 0,2 mg/kg la amanitine; însă, pe cînd efectul faloidinelor este rapid (omoară un şoarece într-o oră), efectul amanitinelor este mult mai tardiv (20 ore). S-a constatat că 70 g ciupercă proaspătă omoară un om de 70 kg.

Marcajul cu S^{35} a permis să se observe că după administrare parenterală, toxinele se fixează imediat şi electiv în ficat. Acţiunea toxică are loc, probabil, la nivelul oxidoreducerilor celulare.

Conţinutul de toxine în A.faloides este de 100 mg faloidină şi 13 mg amanitină la 100 g ciupercă proaspătă; repartiţia este inegală în diferite părţi componente ale plantei (bulb, picior, pălărie, lame).

In afară de aceste toxine s-a identificat încă de multă vreme şi o hemolizină (falină) de natură glicozidică, foarte activă pe cale parenterală, dar care fiind termolabilă nu intervine în intoxicaţia cu ciuperci preparate prin încălzire (fierbere).

Simptomatologia apare tîrziu, după o perioadă de latenţă de 8-40 ore şi se manifestă prin:

- gastroenterită intensă şi dureroasă, producînd deshidratare masivă;
- stare generală alterată, ameţeli, transpiraţii profuze, sete, hipotermie, crampe musculare; intoxicatul rămîne lucid şi anxios;

- hepatită citolitică toxică gravă, dar nespecifică, cu perturbarea tuturor funcţiilor hepatice;
- atingere renală; după oligurie de deshidratare se poate instala tubulonefrită cu uremie ;
- atingerea cardiacă (tulburări de conducere) şi pulmonară,sînt mai rare;
- în formele grave apar tulburări neurologice, de la somnolenţă la colaps şi comă. Moartea survine în 1-3 zile sau mult mai tîrziu, cu o frecvenţă de 60% din cazuri. După vindecare urmează o convalescenţă lungă.

Tratamentul constă din :
- eliminarea toxicului (deşi tratamentul este început de obicei după cîteva ore, cînd absorbţia digestivă a toxinelor a avut loc, trebuie încercat totuşi);
  - administrarea de apă (cîte 500 ml, de 3-4 ori) şi provocare de vărsături, după ce intoxicatul a ingerat un pahar cu apă călduţă cu 3-4 linguriţe de NaCl.Măsura este eficace, deoarece digestia ciupercilor fiind lentă, se evacuează astfel o parte din cantitatea ingerată. Spălătura gastrică este adesea impracticabilă în acest stadiu din cauza fragmentelor de ciuperci care obstruează sonda;
  - spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activ,soluţie de permanganat 1/5000, sau, în lipsă,cu apă;
  - administrare de purgativ salin.
- seroterapie: serul antifaloidian nu dă totdeauna rezultatele aşteptate (au loc accidente serice);
- tratamentul caută să menţină intoxicatul în viaţă pînă la repararea spontană a leziunilor;se luptă împotriva :
  - edemului pulmonar şi colapsului cardiovascular (adesea cauza decesului) ;
  - fenomenelor nervoase: suprimarea agitaţiei şi durerii (morfina este contraindicată);
  - insuficienţei renale (rareori se recurge la epuraţie extrarenală);

- hepatitei : administrare de glucoză, factori de coagulare, transfuzie de sînge;
- infecțiilor : antibioterapie ;
- dezechilibrului hidroelectrolitic.

Alcoolul este contraindicat pentru că favorizează absorbția toxinelor.

b) Sindromul parafaloidian

Este cauzat de Lepiota helveolla și cîteodată de Entoloma lividum.

Principii toxici nu au fost identificați. Simptomele sînt asemănătoare celor date de Amanita faloides, dar mai puțin grave.

c) Sindromul orelanian

Este datorit ciupercii Cortinarius orellanus.

Perioada de incubație este foarte lungă (pînă la 15 zile), dar poate fi mai scurtă și atunci prognosticul este mai sever. Apariția tardivă a primelor simptome permite eventual ingerarea ciupercii și la alt prînz. Principiul toxic, orelanina, este puțin solubilă în apă și termostabilă, deci nu este eliminată în apa de fierbere și nici degradată prin preparare culinară.

Simptomatologia este renală (tubulo-glomerulo-nefrită), cu evoluție adesea progresivă. Pe plan secundar se situează hepatita. Moartea poate surveni pînă la 15o zile de la ingerare.

d) Sindromul helvelian (hemolitic)

Ingerarea de Gyranitra esculenta în anumite condiții poate genera sindromul helvelian. Ciuperca este inofensivă dacă este consumată uscată, căci toxina este distrusă prin uscare, dar rezistă la fierbere și este hidrosolubilă. De altfel, accidentele observate depind de regiune, modul de pregătire culinară, cantitate, etc.

S-a identificat o toxină hemolitică denumită acid helvelic.

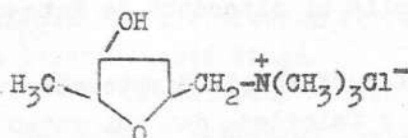
Intoxicația constă dintr-o gastroenterită, urmată de un sindrom hemolitic. După 2 zile apare icter mixt (hemolitic și

prin hepatită toxică). Intoxicatul este la început agitat, apoi survine o fază de prostrație. Prognosticul este rezervat.

B. Sindroame cu incubație scurtă

a). Sindromul muscarinian (sudoral)

Intoxicația se datorește muscarinei, principiu toxic parasimpaticomimetic identificat în unele Inocybe și Clitocybe. Muscarina este un derivat de tetrahidrofuran cu o grupă cuaternară de amoniu (analogie structurală cu colina). Ea există deasemenea în Amanita muscaria (de unde a fost izolată în 1863), dar în cantități insuficiente pentru a domina simptomatologia intoxicației cu această ciupercă.



Acțiunea toxinei este similară cu a acetilcolinei.

La 1/4-4 ore de la ingerare, apare o gastroenterită, (vomismente, dureri, diaree), cu hipersecreție glandulară generalizată (transpirații, salivație, rinoree), bradicardie, hipotensiune, mioză.

Sindromul este în general benign. După evacuarea toxicului se administrează atropină (antagonistul specific) sub supraveghere cardiovasculară și se corectează pierderile de lichid.

b) Sindromul micoatropian (panterinian)

Intoxicația este provocată de Amanita pantherina și Amanita muscaria. Principiul toxic nu a fost definit; s-a presupus existența unei "micoatropine" și a unei bufetenine cu structură indolică, care însă nu au fost identificate.

Simptomatologia este asemănătoare intoxicației atropinice (parasimpaticolitice): midriază, agitație, halucinații ("nebunia muscarinică") asociate cu unele manifestări colinergice: diaree, vărsături, oprirea secrețiilor, tahicardie.

După eliminarea toxicului, tratamentul este pur simptomatic; de altfel intoxicația este în general ușoară. Atropina este contraindicată.

c) <u>Sindromul rezinoidian (holeriform precoce)</u>

Numeroase ciuperci pot provoca acest sindrom, dar în special Entoloma lividum, Tricholoma pardinum, Clytocybe olearia dau intoxicațiile cele mai periculoase.

Tulburările sînt atribuite prezenței unor rezine neidentificate.

Simptomatologia este gastrointestinală (vomismente și diaree prelungite) care antrenează dezechilibru hidroelectrolitic și astenie marcată, precum și tendință la colaps. Nu se observă crampe musculare, iar atingerea hepatică este discretă. Se deosebește de sindromul faloidian prin incubația scurtă (1-6 ore) și prin prognosticul mult mai favorabil(numărul deceselor este mic).

După evacuarea toxicului tratamentul constă, pe de o parte în tratarea gastroenteritei (bismut, atropină, etc.), iar pe de altă parte în corectarea dereglării hidroelectrolitice și acidobazice, ca și a denutriției.

d) <u>Sindromul coprinian</u>

Este observat după ingerare de Coprinus atra

Se manifestă prin "efect antabuz", căci este ingerarea de alcool pentru a apărea simptomatologia caracteristică: vasodilatație generalizată, tahicardie, hipotensiune. Este deci probabil că intoxicația se datorește unei toxine solubile doar în alcool.

Tratamentul constă în combaterea eventualei insuficiențe cardiorespiratorii și administrare de vit.C, dar mai ales în suprimarea alcoolului timp de mai multe zile.

e) <u>Sindromul narcotinian</u> (<u>pseudo-schizofrenic</u>)

Principiul toxic, cu structură indolică, se găsește în unele ciuperci din Mexic (Psylocybe, Conocybe), dar în și unele Panaeolus din Europa.

Intoxicația se manifestă prin halucinații colorate asociate cu o adevărată depersonalizare trecătoare. Revenirea este rapidă și nu necesită decît repaus și sedative.

In cazul intoxicației cu ciuperci sînt necesare următoarele :

- identificarea speciei este utilă pentru: afirmarea cauzei tulburărilor, instituirea tratamentului adecvat, precizarea atingerilor organice și indicarea examenelor biologice, orientarea asupra duratei și evoluției intoxicației. Ea se realizează prin: examinarea resturilor și cojilor de ciuperci crude (dacă există) sau preparate, a vomismentelor și materiilor fecale (pot conține spori caracteristici); identificarea trebuie să fie cît mai rapidă;
- evacuarea ciupercilor va fi cît mai precoce ;
- conduita clinică va fi orientată (în lipsa cunoașterii speciei) după durata incubației și semnele predominente (tab.69 și 7o);se va ține seama de faptul că gastroenterita nu este caracteristică, fiind prezentă în marea majoritate a intoxicațiilor ;
- bilanțul biologic este totdeauna util (hepatic, renal, ionograma și rezerva alcalină);
- trebuie diferențiată intoxicația cu ciuperci otrăvitoare de tulburările gastrointestinale date de unele ciuperci "indigeste" (Boletus, Psaliote, Lactarii,etc.) cu incubație de 1-5 ore și absența cazurilor mortale, sau de tulburările date de specii comestibile, dar alterate.

II. Micotoxine produse de micromycete

Aflatoxine

Generalități

Micotoxinele sînt produși de metabolism ai unor fungi mult răspîndiți în natură și care se dezvoltă pe alimente.

Marea răspîndire a mucegaiurilor, posibilitatea de a se dezvolta la diferite temperaturi, precum și mediul prielnic oferit de alimente, fac ca acestea să fie foarte ușor contaminate cu fungi, începînd de la recoltare și pînă la ajungerea la consumator. Problema mucegăirii alimentelor a devenit actuală odată cu introducerea tehnicilor noi de recoltare, a transportului la mari distanțe, a depozitării îndelungate (îndeosebi a fructelor

tab - 69

Sindroame cu durată lungă de incubaţie
(după Evreux)

sindrom	specii	timp de incubaţie	semne digest.	atingere principală	simptome secundare; complicaţii	durata evoluţiei	tratament
faloidian (holeriform tardiv)	Amanita faloides " verna " viroza	6-4o ore	++++	hepatită (citoliză)	renală cardiacă pulmonară neurologică	pînă la 6o% decese; vindecare în timp de cîteva săptămîni	simptomatic; tratamentul hepatitei
parafaloidian	Lepiota helveolla (uneori Entoloma lividum)	6-15 ore	++++	hepatică	renală	cazuri mortale rare	simptomatic; tratamentul hepatitei
orelanian	Cortinarius orellanus	2-17 zile	±	renală (nefrită interstiţială toxică)	hepatică atingere suprarenală	15% decese; sechele posibile (nefrită cronică)	simptomatic; tratamentul insuficienţei renale
helvelian (hemolitic)	Gyromitra esculenta	6-24 ore sau mai mult	++	hepatică hemoliză acută	neurologică respiratorii tubulo-nefrită	1o-15 % decese	tratamentul hepatitei, hemolizei, etc.

tab.7o.

Sindroame cu durată scurtă de incubaţie
(după Evreux)

sindrom	specii	timp de incubaţie	semne digest.	atingere principală	simptome secundare; complicaţii	durata evoluţiei	tratament
muscarian (sudoral)	anumite Inocybe şi Clitocybe	1/4-4 ore	++++	transpiraţii diaree mioză	tulburări respiratorii (pericol de colaps)	cîteva ore; evoluţie benignă	atropină
micoatropian (panterian)	Amanita pantherina " muscaria	1/2-6 ore	±	delir convulsii coma	manifestări colinergice	cîteva ore; evoluţie benignă; rare cazuri de decese	calmante
rezinoidian (holeriform precise)	Entoloma lividum Tricholoma pard. Clitocybe olearia	1-6 ore	++++	tulburări digestive	atingere hepatică; dezechilibru hidroelectr.	1-48 ore	simptomatic
coprinian	Coprinus atramentarius	imediat după consumare de alcool	0	efect antabuz	hipotensiune	accesele durează cîteva minute; accidente posibile 24-36 ore	suprimarea alcoolului vit.C.
narcotinian (pseudoschizofrenic)	Panaeolus Psilocybe	1-8 ore	±	tulburări psihosenzoriale	-	cîteva ore	sedative

şi legumelor), a metodelor speciale de condiţionare şi ambalare, la care se adaugă şi introducerea unui nou tip de alimente pentru animale.

Studiile din ultimele decenii au pus în evidenţă faptul că peste 12o de fungi care contaminează alimentele sînt toxigeni. Ei fac parte din genurile Aspergillus, Penicillium, Mucor, Fuzarium, Rhisopus, etc.

S-au identificat o serie de produşi toxici de metabolism - micotoxine - cu structuri chimice variate şi anume, derivaţi de: dicetopiperazină, chinonici (ai benzochinonei şi anthrachinonei), piranici, cumarinici, terpenici (tri-şi sesquitermene), etc. Toxicitatea lor este în general ridicată, aşa cum o dovedeşte valoarea DL_{50} şi majoritatea sînt cancerigene (tab.71)-.

Aflatoxine

Aflatoxinele sînt unele dintre micotoxinele cele mai bine studiate şi mai răspîndite. Din cei 12o fungi toxigeni, 4o sînt producători de aflatoxine.

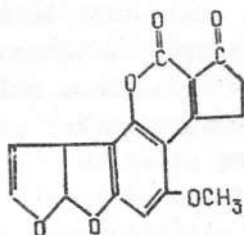
Denumirea de aflatoxine apare în 1962 şi a fost dată după numele mucegaiului Aspergillus Flavus Link ex Fries, izolat din făina de arahide mucegăită; însă îmbolnăvirile produse la animalele hrănite cu furaje mucegăite au fost semnalate încă înaintea acestei date. S-a constatat apoi că şi alte mucegaiuri, pe lîngă A.flavus, produc aflatoxine, atît din specia Aspergillus, cît şi din Penicillius, Mucor, Rhisopus, etc.

Iniţial s-a reuşit separarea şi identificarea a 4 aflatoxine: B_1, B_2, G_1, G_2, denumite astfel după fluorescenţa prezentată de spoturile cromatografice în lumina u.v. - albastră (blue) şi verde (green). Ulterior s-au izolat şi aflatoxinele M_1 şi M_2 şi, mai recent, P.

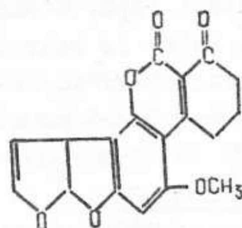
Aflatoxinele sînt derivaţi cumarinici cu două inele furanice şi cu un inel ciclopentanoic (la derivaţii B) sau o lactonă (la derivaţii G). Derivaţii B_2 şi G_2 diferă de B_1, respectiv G_1, prin hidrogenarea dublei legături a nucleului furanic exterior. Aflatoxinele M_1 şi M_2 sînt derivaţii hidroxilaţi ai aflatoxinelor B_1 şi B_2.

tab.71 DL_{50} pentru cîteva micotoxine
(după Moreau, cit. C. Deac)

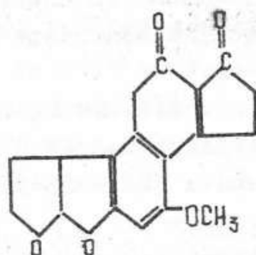
denumirea	formula	DL_{50} mg/kg i.v.	s.c.	i.p.	oral	Acț. cancerig. (animal)
clavacina (petulina, expansina)	$C_7H_6O_4$	șoarece iepure pisică 10-15				da
ochratoxina	$C_{20}H_{18}O_6NCl$				boboci de rață 25	da
maltorozina	$C_{11}H_{12}O_{14}$			șoarece 30		da
sterigmatocistina	$C_{18}H_{12}O_6$			șobolan 60		da
luteoskirina	$C_{30}H_{22}O_{12}$	șoarece 6,6	șoarece 147		șoarece 221	da
islanditoxina	$C_{25}H_{33}N_5Cl_2$	șoarece 0,33	șoarece 0,48		șoarece 6,55	da
citrinina	$C_{13}H_{14}O_5$		șoarece 35			toxic hepatic
nidulina	$C_{20}H_{17}O_5Cl_3$	în medie 300-400				-
echinulina	$C_{29}H_{39}O_2N_3$					toxic hepatic
gliotoxina		în medie 45 - 65				
acidul kojic	$C_6H_6O_4$ (nucleu piranic)			șoarece 250 câine 150		
acidul penicilic	$C_6H_{10}O_4$		șoarece 110			



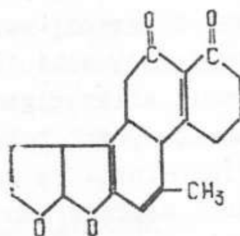
aflatoxina B_1



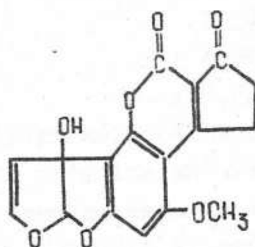
aflatoxina G_1



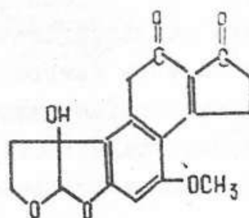
aflatoxina B_2



aflatoxina G_2



aflatoxina M_1



aflatoxina M_2

Propriétăţi fizico-chimice

Aflatoxinele sînt substanţe cristalizate, solubile în solvenţi polari (apă, etanol, cloroform) şi insolubile în solvenţi nepolari (eter de petrol, hexan, etc.). Rezistă la temperatură crescută; sub influenţa luminii şi substanţelor chimice structura lor furocumarinică se modifică, apărînd substanţe mai puţin toxice.

Biosinteză

Nu se cunoaste pînă în prezent mecanismul de biosinteză. Se presupune că ar fi elaborate din aminoacizi aromatici şi că sinteza ar avea loc în timpul procesului de maturaţie a fungului, deoarece încep să se formeze într-un miceliu ajuns la maturare; după o perioadă maximă, cantitatea de aflatoxină descreşte în miceliu, eliminîndu-se în mediul înconjurător.

Fungii aflatoxigeni nu se găsesc în orice produs mucegăit; de asemenea dezvoltarea acestora nu implică neapărat şi prezenţa aflatoxinei. Pe de altă parte, aceasta poate fi găsită şi în alimente aparent nemucegăite.

Biosinteza este influenţată de factori dependenţi de mediul exterior şi de substrat. Astfel :

- limitele de temperatură la care se dezvoltă bine Aspergiliile şi produc aflatoxină sînt +13 şi +45^{0}, optimul fiind 24-26^{0}; alte specii însă (Penicilii, etc.) pot genera aflatoxină chiar la +4^{0} ;
- umiditatea relativă trebuie să fie peste 80% ;
- mediul acid este favorabil (pH optim 3,8-5,8);
- luminozitatea stînjeneşte sinteza, iar oxigenul o favorizează;
- natura substratului influenţează puternic : majoritatea alimentelor sînt medii nutritive adecvate, dar în special substanţele vegetale ;
- conţinutul în apă optim al substratului este 15-20%.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Acţiunea biologică poate fi imediată sau tardivă.

1. Toxicitatea la animal, plante, microorganisme

a) Toxicitate acută. Aflatoxinele sînt substanțe cu puternică acțiune toxică : DL_{50} în jur de 1 mg/kg pentru majoritatea speciilor.

Toxicitatea depinde de :

- specie: animalele se împart în :
  - foarte sensibile: DL_{50} egal sau sub 1 mg/kg (bobocii de rață, puii de curcă, cobaii, iepurii, cîinii, anumiți pești);
  - sensibile: DL_{50} pînă la 10 mg/kg (găina, șobolanul, vaca, porcul, maimuța);
  - rezistente : DL_{50} peste 10 mg/kg (șoarecele, oaia, hamsterul).
- vîrstă : animalele tinere sînt mai sensibile decît cele adulte;
- sex: femeile sînt mai rezistente decît masculii ; gravidele sînt mai sensibile la începutul sarcinii;
- structura alfatoxinei: toxicitatea diferitelor alfatoxine este redată în tab.72.

tab.72. Toxicitatea diferitelor alfatoxine (considerînd toxicitatea alfatoxinei G_2 = 1)

alfatoxina	toxicitatea	observații
B_1	8	se constată că toxicitatea este redusă prin :
B_2	2	- absența dublei legături din nucleul furanic exterior (B_2 față de B_1, G_2 față de G_1);
G_1	4	
G_2	1	
M_1	8	- configurația lactonică dublă (G_1 față de B_1, G_2 față de B_2).
M_2	2	

Semnele intoxicației sînt :

- animale: anorexie, pierdere în greutate, diaree, manifestări hepatice (icter, ascită, ciroză). Sfîrșitul letal survine în 2-10 zile. La examenul anatomopatologic se constată : necroza parenchimului, proliferarea celulară la nivelul canaliculelor biliare, infiltrație grasă, ciroză, ascită, hemoragii; rinichiul, plămî-

nul, intestinul sînt de asemenea afectaţi.

- plante: se observă inhibarea încolţirii şi albinism ;
- culturi de celule : mitoza este inhibată ;
- culturi de microorganisme: se constată inhibarea dezvoltării unor specii (unele chiar gazdă, producătoare de aflatoxină;faptul este caracteristic pentru aflatoxină, deosebindu-se prin aceasta de antibiotice).

b) Acţiune cronică - se disting intoxicaţia cronică şi efectele cancerigene, teratogene şi mutagene.

Intoxicaţia cronică se manifestă iniţial prin inapetenţă, pierdere în greutate, întîrziere în dezvoltare, urmate de lezarea ficatului (steatoză, proliferarea canaliculelor biliare, ciroză cu ascită, necroză).

Efect cancerigen - acest aspect a preocupat pe cercetători îndată ce s-a pus în evidenţă toxicitatea alfatoxinelor. S-a dovedit în experiment (în special pe şobolani) că alfatoxina sub formă pură sau conţinută în alimente mucegăite induce tumori hepatice. Incidenţa acestora este strîns legată de durata alimentaţiei şi de concentraţia în alfatoxină. Tumorile apar chiar dacă alimentaţia toxică este întreruptă, trecîndu-se la o alimentaţie normală. Doza a fost de 10 micrograme/zi; dacă se compară această doză cu dozele necesare pentru inducerea hepatoamelor la alte substanţe cancerigene, ca: galben de unt (9000 micrograme/zi), dimetilnitrozamină (750 micrograme/zi), efectul cancerigen al alfatoxinelor apare ca deosebit de intens. Doza totală pentru obţinerea hepatoamelor a fost de 2,5-5 mg/kg corp (0,5 mg/şobolan). Administrarea acestei cantităţi într-o singură doză produce acelaşi efect după o lungă perioadă de inducţie. Se confirmă deci faptul că alfatoxinele sînt toxice de sumaţie a efectului, iar apariţia leziunilor cancerigene depinde de timpul de inducţie:cu cît doza este mai mică, cu atît timpul de inducţie va fi mai lung. S-au obţinut hepatoame sau leziuni precanceroase şi la alte animale (boboci de raţă, peşti). De asemenea s-au observat tumori maligne şi la nivelul altor organe (plămîn, rinichi, stomac).

Acţiunea teratogenă a fost semnalată la hamsteri şi mor-

moloci de broască (Deac); la șoareci nu a fost observată, iar la șobolan nu este netă, constînd doar din avort, moartea și absorbția fetusului.

Acțiunea mutagenă - unele constatări, ca aberațiile cromozomiale la plante, inhibarea sintezei proteice și a nucleolilor, vacuolizările celulare, segregarea componentelor nucleolare, etc., precum și cunoașterea mecanismului de acțiune toxică - legarea de ADN cu inhibarea producerii de ARN mesager - arată că alfatoxinele s-ar comporta asemănător agenților alchilanți mutageni.

2. Toxicitatea la om

Față de multitudinea datelor care demonstrează acțiunea toxică (acută și cronică) la numeroase specii animale, există puține date referitoare la toxicitatea aflatoxinelor la om. Totuși efectele lor toxice și cancerigene la animal, precum și proprietatea de cumulare și sumație a efectelor, a atras atenția în ultima vreme, asupra aflatoxinelor ca substanțe cu un ridicat potențial toxic la om.

a) Intoxicația acută. In anumite regiuni ale globului, unde obiceiurile alimentare impun consumarea de alimente preparate special prin mucegăire, s-au semnalat cazuri de decese sau îmbolnăviri, în care factorul etiologic era aflatoxina. Astfel:
- la 23 copii din Tailanda, morți în urma ingerării de alimente mucegăite, s-a decelat toxicul în organe; examenul anatomo-patologic a pus în evidență necroza ficatului ;
- 6o de persoane au murit după consumarea de arahide mucegăite;
- 4 copii din Dakar au ingerat alimente cu aflatoxine (1 mg/kg timp de lo luni); după 4 ani, unul dintre aceștia a prezentat. ciroză hepatică;
- în laptele mamelor unor sugari cirotici - care consumau în timpul alăptării turte de arahide mucegăite (India) - s-a găsit aflatoxină ; în urina copiilor s-a identificat de asemenea aflatoxina.

Aceste cîteva date demonstrează posibilitatea intoxicației acute cu sfîrșit letal, cu alfatoxine, la om.

b) Acţiunea cronică la om nu este încă demonstrată, dar este probabilă, aşa cum o dovedesc studiile epidemiologice cu privire la cirozele hepatice, hepatoamele primare şi alte forme de cancer.

Ciroza hepatică are o mare incidenţă la populaţiile din regiunile umede şi calde, favorabile dezvoltării mucegaiurilor şi unde practica alimentară permite consumarea de alimente mucegăite.

De asemenea hepatoamele sînt mai frecvente la unele triburi din Africa, comparativ cu indivizi din aceleaşi triburi emigraţi în America - deci, nu este o predispoziţie genetică. Hepatoamele sînt rare în regiunile uscate (Egipt) sau unde se consumă hrană proaspătă (Uganda).

Bazaţi pe aceste date, ca şi pe evidenţierea alfatoxinelor în hrana populaţiilor cu incidenţă crescută de hepatoame, precum şi pe efectul carcinogen la majoritatea speciilor de animale, se poate conchide asupra posibilităţii acţiunii cancerigene la om, chiar dacă aceasta nu poate fi afirmată cu certitudine.

3. Mecanism de acţiune toxică

Principalele modificări au loc la nivelul hepatocitului.

Aflatoxina pătrunde în celulă, apoi în nucleu, legîndu-se de ADN (în proporţie de 1/600 molecule); ARN-polineraza şi ARN-mesager sînt inhibaţi, sinteza ARN redusă. ADN nu mai poate servi de matriţă pentru duplicarea şi transmiterea informaţiei, ceea ce ar explica mutatiile, carcinogeneza şi teratogeneza observate în intoxicaţia cu aflatoxine.

Ca urmare a devierii metabolismului ambilor acizi nucleici (ADN şi ARN), reticulul endoplasmatic suferă, scade numărul ribozomilor, iar sinteza proteică (inclusiv enzimatică) scade; suferă de asemenea şi enzimele oxidante NADPH-dependente, care metabolizează preferenţial substanţele străine.

Concomitent au loc perturbări în mitocondrii : cantitatea de ATP scade, iar procesele de fosforilare oxidativă sînt afectate.

Alterarea permeabilităţii membranei celulare permite

revărsarea enzimelor celulare în plasmă şi un schimb anormal de electroliţi, intra-şi extracelular. Se produce un dezechil: intens în structura şi funcţionalitatea celulei, ajungînd în final la necroză. Se consideră că gradul de toxicitate al fife: telor alfatoxine depinde de capacitatea de legare a ADN.

Implicaţii economico-sanitare

In timpul obţinerii, transportului şi depozitării, majoritatea alimentelor pot fi contaminate cu mucegaiuri producătoare de aflatoxine: cereale, paste făinoase, pîine, făină, preparate de carne, legume uscate, conserve de legume şi fructe, fructe (citrice), sucuri de fructe.

Viteza de poluare a alimentelor este foarte mare, iar cantitatea de aflatoxină (în funcţie de calitatea substratului şi condiţiile de mediu) poate varia de la 1 microgram/kg la zeci de micrograme/kg (astfel pe arahide s-au obţinut 265 micrograme/kg), chiar dacă mucegăirea nu este intensă. In plus, toxina trece şi în laptele şi ouăle (nu însă şi în carnea) animalelor şi păsărilor hrănite cu alimente conţinînd aflatoxine.

Aflatoxina are proprietatea de a difuza din miceliu în masa alimentului pînă în adîncime (cîţiva cm în pîine), ceea ce înseamnă că simpla îndepărtare a stratului mucegăit nu înlătură toxicul. S-a încercat decontaminarea, sau cel puţin reducerea toxicităţii, prin mijloace fizice (încălzire, autoclavare, iradiere, etc.), chimice (tratare cu acizi, baze, oxidanţi) sau biologice (inhibarea dezvoltării mucegaiului şi transformarea aflatoxinei în produşi netoxici). Niciuna din metode nu are eficienţă foarte bună şi majoritatea degradează alimentul prin scăderea valorii nutritive sau alterarea proprietăţilor organoleptice, aducînd însemnate pagube materiale.

Faptul că aflatoxinele pot contamina aproape toate alimentele, că decontaminarea este dificilă şi puţin eficientă, iar toxicitatea lor ridicată, impune luarea de măsuri profilactice intense pentru împiedecarea mucegăirii alimentelor.

S-au fixat de asemenea norme pentru cantitatea maximă admisă de aflatoxine în aliment, norme care însă nu sînt univoce;

OMS (1967) 3o mcg/kg produs (valoare foarte mare)
Anglia, Canada, Olanda 5 " "

SUA, Elveţia: nu se fixează o limită

Dezvoltarea mucegaiurilor, inclusiv a celor toxigene, este maximă în regiunile subtropicale. Totuşi şi în ţara noastră, cu climă temperată, cu limite de temperatură +45° şi -35° şi umiditate în general peste 8o%, există riscul producerii unor astfel de mucegaiuri, aşa cum arată unele cercetări efectuate la noi (C.Deac).

Toxicologie analitică

Principiu :

Aflatoxinele se extrag cu solvenţi organici, simpli sau în amestecuri. Extrasul este purificat de grăsimi sau alte substante interferente prin cromatografiere pe coloană. Extrasul purificat este supus cromatografierii în strat subţire. Developarea se realizează fie prin expunere în lumină u.v., fie prin tratare cu diferiţi reactivi.

Extragerea de pe diferite produse (după C.Deac)

a).Cereale. Intr-un flacon iodometric de 3oo ml se introduc 4o g cereale măcinate şi se agită cu 2o ml. apă distilată. Se adaugă 1o g kieselgur. Amestecul omogen este agitat (manual sau cu un agitator) cu 1oo ml cloroform timp de 3o min. Se filtrează direct într-un balon de distilare. Se repetă extracţia cloroformică cu 7o ml şi 5o ml şi se filtrează în acelaşi balon. Lichidul filtrat este evaporat la 1-2 ml la presiune redusă (preferabil sub curent de azot sau bioxid de carbon la max.6o°).

b) Produse grase (mezeluri, brînză). Intr-un flacon iodometric de 5oo ml se introduc 5o g produs mărunţit. Se agită cu 25o ml amestec acetonă-apă-acid acetic glacial (85:15:0,8), timp de 2 ore la un agitator. Se filtrează într-un cilindru gradat de 25o-5oo ml, notînd volumul filtratului. Filtratul se trece într-un Berzelius de 5oo ml, apoi se adaugă 4o ml acetat de Pb 2o% şi apă distilată pînă cînd concentraţia acetonei din soluţie ajunge la 5o%. Amestecul se agită din cînd în cînd şi după

3o minute se filtrează într-un cilindru gradat de 5oo ml, notîndu-se volumul filtratului. Filtratul se transvazează într-o pîlnie de separare de 1ooo ml şi se degresează de 3 ori cu 5o, 3o şi 2o ml eter de petrol, care se îndepărtează. Soluţia apoasă acetonică se extrage în continuare de 3 ori cu 4o,3o şi 2o ml cloroform. Extractele cloroformice reunite,în care a trecut aflatoxina,sînt spălate într-o pîlnie de separare cu 4o ml soluţie bicarbonat de sodiu o,1 N. Stratul apos bicarbonatat este extras din nou cu 5 ml cloroform care se adaugă în primul extract cloroformic. Extractul cloroformic total este spălat într-o pîlnie de separare cu 4o ml apă distilată, după care stratul cloroformic se filtrează,printr-o pîlnie cu hîrtie de filtru pe care se află un strat de Na_2SO_4 anhidru, într-un balon cotat cu dop şlefuit. Stratul de Na_2SO_4 se spală de 2 ori cu cîte 5 ml cloroform, care se adaugă în balon. Lichidul cloroformic se concentrează pînă la o,5-1 ml, la presiune redusă (curent de N_2 sau CO_2) la max.6o^0. Dacă această operaţie nu poate fi executată imediat, se poate păstra max.24 ore la 4^0 şi întuneric.

c) Sucuri de fructe, siropuri, vin. Se iau 5o ml suc sau vin, sau 5o ml sirop + 5o ml apă. Pentru împiedecarea emulsionării la extragerea cu cloroform, se agită într-o pîlnie de separare cu 5 g NACl p.a. pînă la dizolvarea acesteia, apoi se adaugă 5o ml metanol. Deoarece mustul de struguri şi sucul de roşii emulsionalează mai uşor la agitare, se adaugă 1o g NaCl în loc de 5 g. Pentru a împiedeca extragerea de către cloroform a coloranţilor naturali în cazul produselor de citrice, roşii, etc., lichidul metanolic este extras de 3 ori cu 5o,4o şi 2o ml eter de petrol (pt.f.3o-6o^{0}C) care se îndepărtează. Această spălare nu este necesară pentru produsele de cireşe, vişine, afine, căpşuni, mure şi mere. In toate cazurile, din lichidul metanolic aflatoxina se extrage prin agitare cu 25,2o şi 1o ml cloroform. Extractele cloroformice sînt filtrate peste Na_2SO_4 anh. într-o pîlnie de separare de 1oo ml, în care se spală de 2 ori cu cîte 2o ml amestec metanol-apă (45-55). Stratul cloroformic este evaporat la 1-2 ml la presiune scăzută (în curent de N_2 sau CO_2) la max.6o^0.

d) Marc,paste de fructe sau roşii,fructe citrice şi concentrate de citrice cu zahăr.Se amestecă într-un flacon iodometric de 3oo ml, 5o g produs omogenizat cu 5-1o g kieselegur şi 1o-2o g NaCl p.a.Se agită de 3 ori cîte 3o minute cu 1oo, 5o,3o ml cloroform. Extractele cloroformice se filtrează peste Na_2SO_4 anh., după care se concentrează la 1-2 ml la presiune scăzută (în curent de N_2 sau CO_2) la max.6o°. In cazul produselor din roşii sau citrice,extractul cloroformic este evaporat la sec.,apoi rezidiul este reluat cu amestec de metanol-eter de petrol (45-55) şi trecut într-o pîlnie de separare. Se adaugă 5o ml apă şi 5 g NaCl. Se agită şi se lasă să se separe straturile. Stratul hidroalcoolic se mai spală de 2 ori cu cîte 3o ml eter de petrol, care se îndepărtează. Lichidul hidroalcoolic se extrage din nou cu 3o,25, 2o ml, cloroform, în care aflatoxinele se extrag,apoi se filtrează pe Na_2SO_4 şi se concentrează la 1-2 ml la presiune scăzută (în curent de N_2 sau CO_2) la max.6o°.

Purificarea concentratului cloroformic pe coloană

Se foloseşte fie coloană cromatografică cu Al_2O_3,fie cu silicagel.

a) Coloana cu Al_2O_3. Coloana este de 4o cm lungime şi 1 cm diametru interior, avînd la partea inferioară un robinet.Deasupra robinetului se fixează un strat de vată de sticlă de 2 cm, peste care se introduce cloroform pînă la 1/2 din coloană. Cu ajutorul unei pîlnii cu tije lungă se introduc în coloană, succesiv, un strat de 2 cm Na_2SO_4 anh.apoi 1o g Al_2O_3 neutru, un strat de o,5 cm. carbonat bazic de cupru şi din nou un strat de 2 cm Na_2SO_4 anh. Se lasă să se scurgă cloroformul pînă ce scade la nivelul suprafeţei stratului superior de Na_2SO_4, cînd se închide robinetul.

In coloana astfel pregătită se aduce cantitativ concentratul cloroformic (o,5-2 ml) cald. Se deschide robinetul,lăsînd să curgă cloroformul pînă ce meniscul său superior ajunge la nivelul stratului superior de Na_2SO_4.

Eluarea se realizează cu 15o ml amestec cloroform-metanol (95:5),care se scurge cu viteza de 5o-6o pic/min.Eluatul se culege într-un balon de distilare de 25o ml şi se evaporă la sec

la presiune redusă (în curent de N_2 sau CO_2) la max.6o°.

Rezidiul se dizolvă într-un ml benzen (lipsit de tiofen) în cazul produselor alimentare, sau 5-1o ml pentru extractele culturilor de fungi, agitînd energic, pentrucă aflatoxinele se solvă mai greu în benzen. Rezidiul se poate dizolva mai uşor în cloroform, însă soluţia benzenică este mai stabilă şi mai indicată pentru cromatografie în strat subţire. Soluţia benzenică sau cloroformică se păstrează pînă la cromatografiere sau experimentare biologică în eprubete închise cu dop de polietilenă sau dop şlefuit, introduse într-un borcan brun sau exsicator învelit în hîrtie neagră, pe fundul căruia se toarnă puţin benzen. Timpul maxim de păstrare este 4o ore.

b) Coloana de silicagel. Coloana este de 4o cm lungime şi 2 cm diametru interior, avînd la partea inferioară un robinet. Deasupra robinetului se introduc 5 g Na_2SO_4 anh peste care se toarnă o suspensie de silicagel (15 g în 4o ml amestec eter anhidru-hexan sau eter anhidru-eter de petrol 3:1); se clăteşte paharul cu restul de suspensie cu încă 2o ml din amestecul menţionat si se trece în coloană. Peste silicagelul sedimentat se adaugă încă 5 g Na_2SO_4 anh. lăsînd să se scurgă amestecul de eter-hexan sau eter-eter de petrol pînă ce ajunge la stratul superior de Na_2SO_4, cînd se închide robinetul.

Se trece cantitativ extractul cloroformic (o,5-2 ml) ca în cazul precedent. Se lasă să curgă lichidul pînă ce ajunge la nivelul stratului superior de Na_2SO_4.

Se spală coloana cu 15o ml amestec eter anhidru-hexan sau eter anhidru-eter de petrol 3:1 menţinînd coloana plină cu solvent cel puţin 8o% din înălţimea coloanei, oprind scurgerea cînd solventul ajunge la nivelul stratului superior de Na_2SO_4.

Eluarea propriu zisă se realizează cu 2oo ml amestec cloroform-acetonă 8:2, culegînd eluatul într-un balon de distilare de 25o ml. Se evaporă la sec şi se solvă în benzen ca mai sus.

Cromatografierea pe strat subţire

Prepararea plăcilor. Se prepară plăci de cromatografie cu silicagel G. Se agită energic timp de max.1 minut, 3o g silicagel cu 6o ml apă. Se toarnă imediat pe plăci într-un strat de o,25o-

o,5oo mm.Se lasă plăcile 3o min.să se întărească,după care se mențin pentru activare 2 ore la 1o5°.Apoi se răcesc 1o min.la temperatura laboratorului și se păstrează în exsicator sau în casete speciale pentru plăci.Se utilizează la aprox.16 ore de la activare (la păstrare mai îndelungată necesită o reactivare).

Spotarea. Se spotează cu o micropipetă la cca 2 cm de la linia de bază:

- 2 spoturi de cîte 25 microlitri din probă (soluția benzenică);
- 3 spoturi de cîte 1,5,1o microlitri dintr-o soluție standard 1 microgram/ml de aflatoxină B_1 (corespunde la o,oo1,o,oo5 și o,o1o micrograme/spot).

Pentru verificarea eventualelor impurități interferente în extract,pe primul spot din probă se suprapun 5 microlitri din soluția standard (o,oo5 micrograme) aflatoxină B_1,ca standard intern.

In cazuri incerte, se spotează pe aceiași placă și un extract martor din același aliment nemucegăit.Astfel sînt depistate interferențe ca flavonoizi,etc.,substanțe cu fluorescență analoagă aflatoxinelor.

Migrarea. Se folosesc următoarele amestecuri la care corespund Rf specifice tipului de aflatoxină (tab.73):

tab.73. Amestecuri folosite pentru migrarea aflatoxinelor

Solvenți	proporția	Rf			
		B_1	B_2	G_1	G_2
cloroform:metanol	97:3	o,47	o,43	o,38	o,32
cloroform:metanol	95:5	o,46-o,6o		o,44-o,43	
cloroform:acetonă	9o:1o	o,46-o,49	-	o,35-o,36	-
toluen:acetat de etil acid formic 9o%	5:4:1	o,46-o,51	-	-	-

Revelarea se realizează prin:

- expunere la lumină U.V. la 35o-o,36o,cînd se observă fluorescență albastră pentru aflatoxinele B_1 și B_2 și verde-albăstruie pentru G_1 și G_2;
- pentru verificare se stropesc plăcile cu diferiți reactivi care

modofăcă fluorescenţa,de ex.:

- acidul sulfuric 20%, virează fluorescenţa aflatoxinelor B_1 şi G_1 în galben: reactivul nu este specific;

- clorura de stibiu ($SbCl_3$), soluţie saturată cloroformică, trece fluorescenţa verde a aflatoxinei G_1 în galben,iar fluorescenţa albastră a aflatoxinei B_1, în albăstrui ;

- azotatul bazic de bismut 5% în HCl 5% schimbă fluorescenţa albastră a aflatoxinei B_1 în galben, fără a influenţa fluorescenţa aflatoxinei G_1 şi a unor substanţe interferente;

- vaporii de iod, acţionînd 15-3o secunde, elimină fluorescenţa substantelor jenante (ale căror spoturi devin brune în spectrul vizibil), iar fluorescenţa aflatoxinelor rămîne nemodificată.

Rezultatele examenelor chimice trebuie coroborate cu datele micobiologice şi testele de toxicitate,pentru a se evita erorile.

BACTERIOTOXINE

Toxinele bacteriene sînt dotate cu o mare toxicitate.

Prototipul acestora este toxina bacilului botulinic,a cărei manifestare - botulismul - a fost individualizat încă din 1895 (van Ermengen).

Botulismul este datorit absorbţiei toxinei botulinice eliberate în cursul conservării alimentelor sau a conservelor contaminate cu b.botulinic.Intrucît numai ingestia toxinei preformate (exotoxină) dă fenomenele toxice,botulismul este consecinţa unei adevărate intoxicaţii.

Exotoxina botulinică,de natură proteică, este cea mai toxică dintre toxinele bacteriene şi unul din cei mai virulenţi toxici cunoscuţi.Ea nu este distrusă de secreţiile digestive,dar este termolabilă (încălzirea la $1oo^0$ timp de lo min. asigură o distrugere totală).

Etiologia intoxicaţiei este strict alimentară (de obicei accidente colective) şi survine în special în ţările cu mare consum de alimente conservate.Cel mai frecvent responsabile de intoxicaţia botulinică sînt preparatele conservate prin mijloace casnice şi anume: carne şi peşte afumate (operaţia de afumare nu scade pericolul toxic,dar fierberea timp suficient face comestibil

un produs contaminat); conserve de legume,preparate prin fierbere simplă (care nu distruge sporii termorezistenţi ai b.botulinic); conservele de fructe nu sînt periculoase,căci pH-ul în general acid inhibă producerea toxinei botulinice.

Alimentele contaminate sînt rareori suspecte la examen organoleptic: uneori cutiile de conserve prezintă o uşoară bombare a capacului şi miros butiric,iar aspectul fibrelor musculare este uşor decolorat.

Simptomatologia este caracteristică.

După o perioadă de incubaţie de 12-48 ore, apar vărsături, dureri abdominale,astenie marcată.

Perioada de stare este caracterizată prin fenomene paralitice,datorită acţiunii toxinei botulinice asupra sistemului nervos central, rezultînd :

- atingeri oculare (tulburări de acomodare,midriază,strabism, diplopie);
- tulburări secretorii: uscăciunea mucoasei bucofaringiene şi a căilor respiratorii superioare ;
- tulburări motorii: scăderea motricităţii limbii,dificultate în masticaţie şi deglutiţie: dacă paralizia se generalizează, este atins centrul respirator, antrenînd moartea.

După cantitatea de toxină ingerată şi rapiditatea tratamentului se observă forme fulgerătoare (mortale în 24 ore), grave (evoluînd timp de o săptămînă) şi fruste, cu prognostic favorabil.

Identificarea toxinei este de mare importanţă pentru tratament.Există toxine A,B.C.D şi E care se pot evidenţia cu ajutorul serului antibotulinic.Se injectează la 5 cobai,un emestec din alimentul suspect,la care se adaugă ser anti A,respectib anti B,C, D şi E. Deoarece neutralizarea toxinei prin ser este specifică, animalul care supravieţuieşte permite cunoaşterea tipului de toxină cuprins în aliment.

Singurul tratament eficient este seroterapia precoce; de aceea, pînă la obţinerea rezultatului tipării toxinei, se injectează ser polivalent şi ulterior se continuă cu ser specific.In formele grave se aplică oxigenoterapie.

PTOMAINE

Se numesc ptomaine (de la ptoma = cadavru), bazele azotate care iau naştere prin putrefacţia substanţelor proteice din ţesuturile organismului sau din alimente, sub influenţa proceselor enzimatice microbiene.

Leucomainele sînt substanţe asemănătoare, elaborate în ţesuturile vii în cursul activităţii fiziologice. Ele au un rol biologic deosebit de important.

Istoric

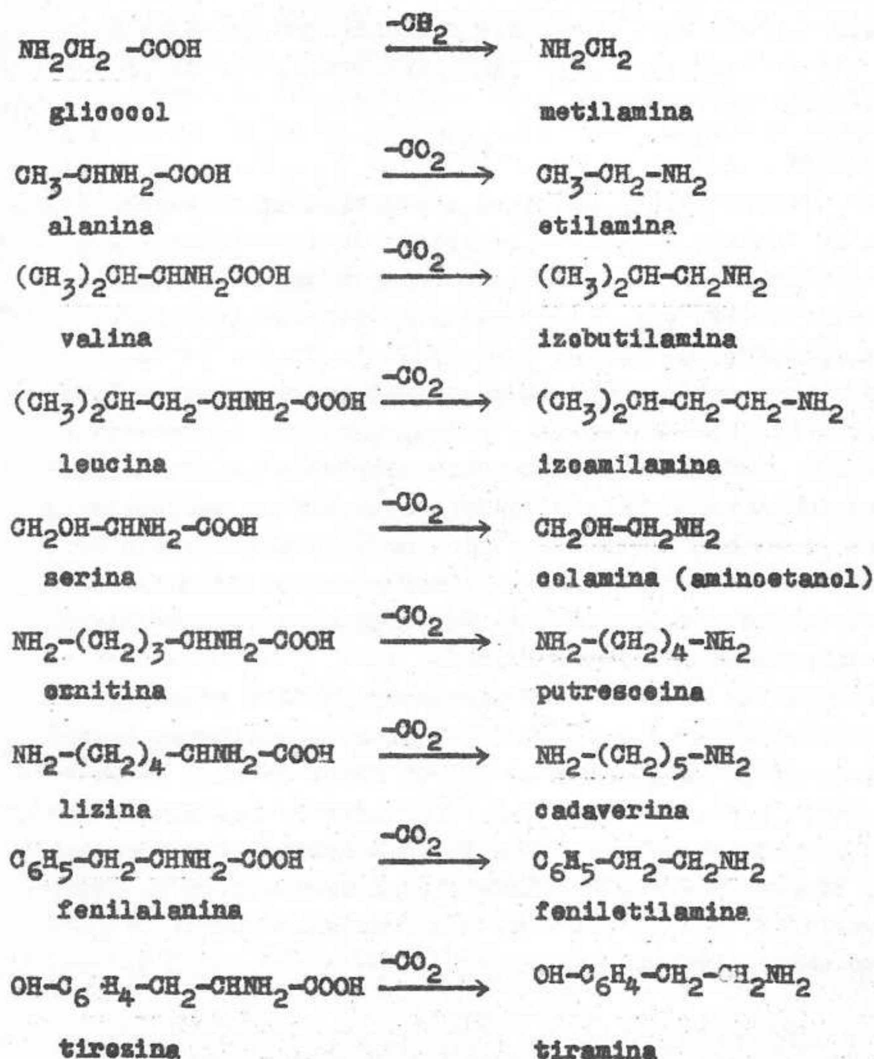
Similitudinea de comportare a ptomainelor cu alcaloizii în procesul de izolare, ca şi în reacţiile de identificare a generat în secolul trecut confuzii şi chiar erori grave de expertiză toxicologică, ceea ce a condus la cercetări, soldate în final cu descoperirea lor.

In 187o moartea suspectă a generalului Gibbone la Roma a constituit prilejul descoperirii ptomainelor. Bănuindu-se că valetul său l-a otrăvit, expertiza toxicologică a pus în evidenţă delfinină în cadavru. Reluînd cazul peste cîţiva ani, Selmi a descoperit ptomainele şi a dedus că reacţiile presupuse a fi date de delfinină se datorau în realitate ptomainelor. Cercetările au fost continuate ulterior de Gaultier şi şcoala sa, care a stabilit şi primele structuri chimice.

Ptomainelor li s-au atribuit intoxicaţiile generate de carnea alterată. Curînd s-a constatat însă că toxicitatea experimentală este nulă pe cale orală şi foarte slabă pe cale intravenoasă; de altfel consumarea vînatului fezandat (carne bogată în ptomaine şi leucomaine) nu este dăunătoare. Astfel, la sfîrşitul sec.XIX s-a născut ideea de toxiinfecţie alimentară şi de intoxicaţie botulinică, responsabile de manifestările toxice de la ingerarea de carne alterată.

<u>Structură chimică</u>

Se știe că în prima fază a putrefacției, hidrolazele microbiene eliberează aminoacizi, constituenții de bază ai proteinelor. In faza următoare, aminoacizii sînt supuși diferitelor procese de degradare, printre care cel mai important este decarboxilarea, rezultînd baze azotate :



$NH_2CH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} NH_2CH_2$

glicocol → metilamina

$CH_3-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} CH_3-CH_2-NH_2$

alanina → etilamina

$(CH_3)_2CH-CHNH_2COOH \xrightarrow{-CO_2} (CH_3)_2CH-CH_2NH_2$

valina → izobutilamina

$(CH_3)_2CH-CH_2-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} (CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-NH_2$

leucina → izoamilamina

$CH_2OH-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} CH_2OH-CH_2NH_2$

serina → colamina (aminoetanol)

$NH_2-(CH_2)_3-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} NH_2-(CH_2)_4-NH_2$

ornitina → putresceina

$NH_2-(CH_2)_4-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} NH_2-(CH_2)_5-NH_2$

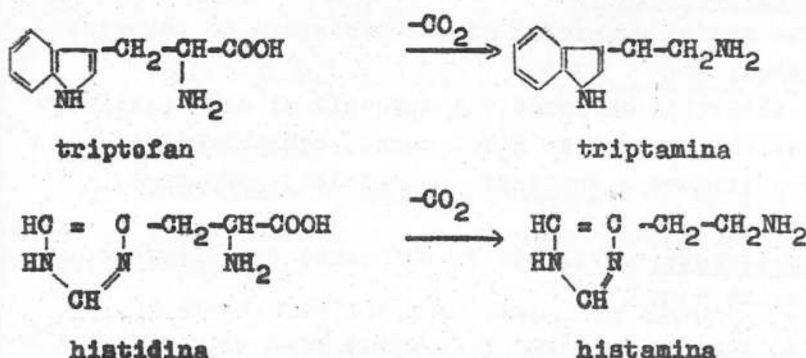
lizina → cadaverina

$C_6H_5-CH_2-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} C_6H_5-CH_2-CH_2NH_2$

fenilalanina → feniletilamina

$OH-C_6H_4-CH_2-CHNH_2-COOH \xrightarrow{-CO_2} OH-C_6H_4-CH_2-CH_2NH_2$

tirozina → tiramina



Alte promaine sînt putrina ($C_{11}H_{26}N_2O_3$), viridina ($C_{18}H_{12}NO_3$), sepsina ($C_{19}H_{14}N_2O_2$), etc.

Proprietăți fizico-chimice

Majoritatea ptomainelor se prezintă sub formă de lichide uleioase, incolore; altele însă sînt solide, cristalizate sau amorfe. Toate posedă miros slab, dar persistent (de mosc sau lămîiță). Păstrate la aer se alterează, trecînd în rășini prin oxidare.

Ptomainele au caracter bazic. Ca și alcaloizii, sînt solubile în solvenții organici uzuali.

Proprietăți toxicologice

Diaminele - putresceina și cadaverina - au toxicitate redusă; mai toxice sînt aminele rezultate din aminoacizii aromatici: feniletilamina, tiramina, triptamina, histamina, ca și aminele cu moleculă mai mare (putrina, viridina, etc.)

Toxicologie analitică

Izolare: datorită caracterului alcalin, ptomainele sînt extrase prin metoda Stas-Otto, odată cu alcaloizii, din soluții apoase alcaline cu solvenți organici.

Identificare:

1. Reacții de precipitare: dau precipitate cu reactivii generali ai alcaloizilor.

2. <u>Reacții de culoare</u>

a) Reduc acidul cromic, iodic, fericianura de potasiu, clorura de aur, etc.;

b) Dau colorații cu reactivii speciali ai alcaloizilor, mai ales cu reactivii pe bază de H_2SO_4 conc., ceea ce ridică dificultăți de identificare a morfinei, colchicinei, codeinei, atropinei, etc.

3. <u>Fluorescența</u>: dizolvate în HCl conc. dau fluorescență intensă în lumina Wood .

4. <u>Cromatografia pe hîrtie</u>: revelare prin expunere la lumina Wood, cînd se observă spoturi fluorescente de culori diferite, permițînd separarea lor (galben-verzui, violet, galben-brun).

5. <u>Diferențierea ptomainelor de alcaloizi</u>

a) Amestecul de ptomaine și alcaloizi se expune cîteva zile la aer, pe sticle de ceas, cînd ptomainele se rezinifică, iar alcaloizii pot fi extrași cu soluții acidulate apoase.

b) Ptomainele nu dau colorație cu $FeCl_3$.

c) Ptomainele nitrate și tratate cu KOH alcoolic nu dau culoarea violetă, specifică atropinei.

d) Ptomainele tratate cu reactivul sulfovanadic dau culoare albastră-violetă, care nu virează la roșu prin adaus de apă, ca în cazul stricninei.

e) Ptomainele nu au acțiune fiziologică asupra animalelor mici de laborator- contrar stricninei, picrotoxinei, atropinei, etc.

DETERGENȚI
ȘI ALȚI PRODUȘI DE CURĂȚIRE

Generalități

In ultimele decenii au început a fi folosiți în scop casnic și industrial, tot mai numeroși produși de curățire - alții decît săpunul.

Calitățile cerute unui produs de curățire sînt :
- eficiență: să curețe perfect materialele și să lase cît mai puține microorganisme, nu însă germeni patogeni (absența totală a microorganismelor nu poate fi obținută decît prin sterilizare);
- eliminarea să fie ușoară și completă (prin clătire cu apă);
- lipsă de nocivitate, deoarece pot rămîne urme, chiar după clătire.

Dintre produșii de curățire, detergenții (anionici, cationici, amfoteri, neionici) ocupă primul loc.

Sulfații de alchil au fost descriși pentru prima dată în 1836; ei au fost obținuți din tratarea alcoolului cetilic (extras din uleiul de balenă) cu acid sulfuric. Materia primă nefiind accesibilă, descoperirea nu a fost pusă în practică. Mai tîrziu, cînd s-au fabricat alcoolii grași prin hidrogenarea catalitică a acizilor grași, s-au putut produce industrial alcooli grași sulfatați, una din varietățile detergenților anionici.

In prezent, din cantitatea totală de detergenti consumată, produșilor cationici și neionici le revine cîte 1o%, consumul cel mai mare (peste 7o%) fiind acoperit de detergenții anionici; de asemenea detergenții neionici, care nu ridică probleme toxicologice, au început a fi tot mai mult folosiți.

Utilizarea detergenților ca înlocuitori ai săpunului a luat o deosebită amploare în ultimii 3o de ani, consumul lor fiind în prezent comparabil cu acel al maselor plastice și fibrelor sintetice. Astfel, în perioada 194o-196o, producția de detergenți a crescut pe plan mondial de 23o ori, în timp ce producția de săpun a înregistrat o ușoară scădere (tab.74).

tab.74. Evoluţia consumului de săpun şi detergenţi în perioada 1938-1959 (după Ginn, 1961)

produsul	producţia (exprimată în mii tone)		
	1938	195o	1959
săpun	43oo	445o	4ooo
detergenţi	16,5	11oo	38oo

In prezent, detergenţii reprezintă majoritatea din totalul produselor de spălare, avînd asupra săpunurilor următoarele avantaje:
- sînt eficace în orice mediu, chiar acid (săpunul este eficace numai în mediu alcalin);
- nu sînt influenţaţi de duritatea apei (săpunurile formează săruri insolubile de Ca şi Mg);
- au capacitate spumantă mai redusă ;
- sînt economici.

Clasificare şi descriere

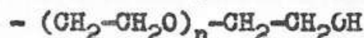
Produşii de curăţire şi spălare se clasifică în următoarele clase principale:

I. Detergenţi propriu zis: substanţe tensioactive, cu proprietatea de a curăţi (detergo = a curăţi), conţinînd în moleculă un fragment hidrofob (lipofil) şi unul hidrofil (lipofob).

Grupa hidrofobă, nepolară, este constituită din :
- un rest alchil de 8-18 atomi de carbon, terminat cu o grupă metil; lanţul poate fi liniar (cînd provine de la acizi graşi, alcooli superiori sau grăsimi naturale) sau ramificat (cînd provine din petrol sau este sintetic);
- un rest alchil-aril (nucleu aromatic alchilat), în care nucleul poate fi benzen, toluen, fenol, iar alchilul un lanţ de 8-12 atomi de carbon.

Grupa hidrofilă, puternic polară, poate fi:
- acidă ($-COOH$, $-OSO_3H$, $-SO_3H$) sau:
- bazică($-NH_2$, $=NH$, $\equiv N$, $\equiv N^+$)

ceea ce le conferă caracter de săruri şi solubilitate în apă, sau grupări hidroxil (R-OH), care avînd solubilitate redusă, îşi cresc solubilitatea prin dispunerea mai multor grupe în lanţ :



$$-(CH_2-CH_2O)_n-CH_2-CH_2OH$$

Substanţele tensioactive au proprietatea de a micşora tensiunea interfacială între două (sau mai multe) faze nemiscibile. Afinitatea diferită faţă de fazele unui sistem, determinată de structura asimetrică a moleculei substanţei tensioactive, duce la acumularea ei la interfeţe, modificînd proprietăţile superficiale ale lichidului în care se află dizolvată. Capacitatea de curăţire a detergenţilor se datoreşte proprietăţii de micşorare a tensiunii superficiale, cu formarea peliculelor de adsorbţie la interfaţa apă—particulă în suspensie (praf, etc.). Adsorbţia este cu atît mai mare, cu cît este mai accentuată asimetria grupelor hidrofile din molecule şi cu cît deosebirea dintre polaritatea fazelor care formează suprafaţa de separare este mai mare.

După modul de disociere, detergenţii se clasifică în :

1. <u>Detergenţi anionici:</u> ionizează în apă cu eliberare de ioni organici negativi. Grupa hidrofilă predominentă este acidă, partea activă a moleculei formînd-o anionul:

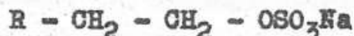


$$R-OSO_3Na \rightleftharpoons (R-OSO_3)^- + Na^+$$

Ei se clasifică în :

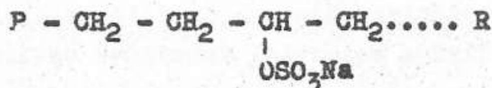
a) <u>Alchil-sulfataţi</u> :

- alcooli primari sulfataţi, cu bune proprietăţi detergente:



$$R-CH_2-CH_2-OSO_3Na$$

- alcooli secundari sulfataţi, cu bune proprietăţi de udare (muianţi):



$$P-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle OSO_3Na}{\underset{|}{CH}}-CH_2 \ldots\ldots R$$

b) **Alchil-sulfonați:**

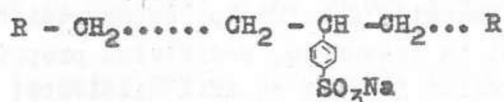
- alcani sulfonați (tip "mersolați"); sînt detergenți și emulgatori (în procesul de polimerizare în emulsie):



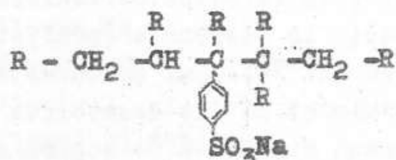
$R - SO_3Na \quad (R = C_{14-18})$

c) Alchil-aril-sulfonați (AAS):

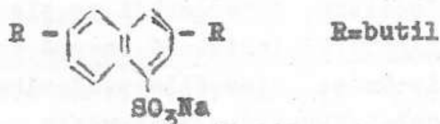
- liniar-alchil-benzen-sulfonați (LABS) :



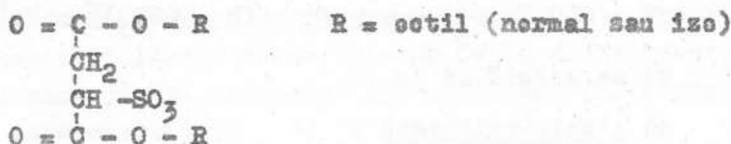
- alchil (cu lanț ramificat)-benzen-sulfonați (ARS):



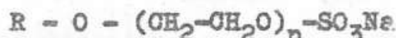
- alchil-naftalin-sulfonați:



d) Di-alchil-sulfo-succinați:

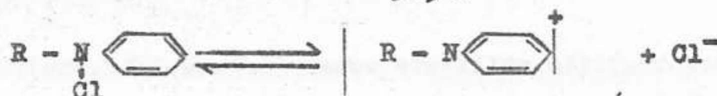


e) Alchil-eter-sulfați, folosiți în special în cosmetică, din cauza proprietăților lor spumante.



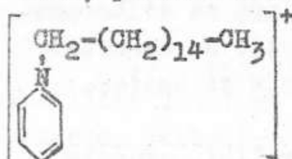
$R - O - (CH_2-CH_2O)_n-SO_3Na$

2. Detergenți cationici: ionizează în apă cu eliberare de ioni organici pozitivi. Grupa hidrofilă predominentă este bazică, partea activă a moleculei formînd-o cationul:



Sînt săruri ale bazelor organice, de ex.:

- clorură de cetilpiridin (clorură de hexadecil-piridin) monohidrat, pulbere albă, solubilă 1/2o în apă, solubilă în etanol greu



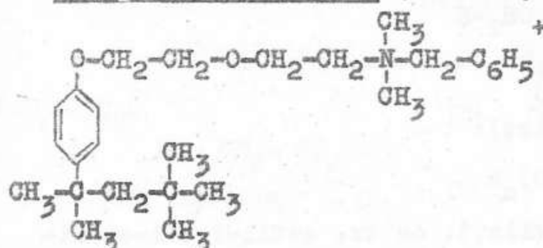
solubilă în eter. Este folosită ca soluții apoase 1/1oo-1/1o.ooo. Doza letală la om este 1-3 g; DL_{50} (oral, șobolani) = 2oo mg/kg;

- bromură de cetrimoniu (Cetrimid, Biocetab, Cetarlon) este bromură de tetradecil-trimetilamoniu, cîteodată în amestec cu mici cantități de bromură de dodecil- și hexadecil-trimetilamoniu.

$CH_3.(CH_2)_{13}.N(CH_3)_3^+ \; Br^-$

Pulbere albă, solubilă 1/2 în apă, foarte solubilă în etanol și solubilă în eter;

- clorură de benzetoniu (Femerid, Femerol) este clorură de benzil-dimetil-2 2- p-(1,1,3,3,-tetrametilbutil) fenoxi etoxi etilamoniu. Cristale incolore, solubile în apă, etanol, cloroform, greu sol. în eter. Doza letală la om 1-3 g. Nu este toxic în soluțiile folosite uzual (1/75o-1/5ooo). DL_{50} (oral, șobolan) = 42o mg/kg. ;



- clorură de benzalconiu (Zefiran, Zefirol, Rocal) este un amestec de cloruri de alchil-benzil-dimetil-amoniu, cu formula generală: $C_6H_5.CH_2.N(CH_3)_2R$ Cl în care R este n $C_{12}H_{25}$, n $C_{14}H_{29}$ și n$C_{16}H_{33}$. Este un gel dens sau substanță gelatinoasă albă sau alb-gălbuie; în apă dă un lichid limpede sirupos. Este foarte solubilă în apă, etanol, acetonă, solubil 1/1oo în eter. Nu este

toxică în concentrațiile utilizate uzual (1/1000-1/40.000). Doza letală = 1-3 g.

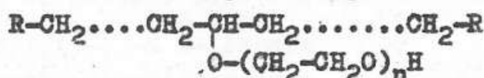
Ca agenți tensioactivi sînt mai puțin folosiți ; în schimb, au importanță ca agenți bactericizi și bacteriostatici.

3. <u>Detergenți amfoteri</u> : ionizează în apă cu eliberare de ioni organici pozitivi sau negativi, în funcție de condiții. Conțin în moleculă grupe hidrofile atît acide, cît și bazice. Sînt alcanol-amide ale acizilor grași.

4. <u>Detergenți neionici</u> : nu sînt electroliți, grupele lor hidrofile nu formează săruri. Ei sînt :

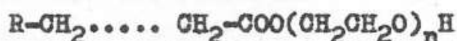
- <u>derivați polietoxilați</u>, proveniți din condensarea unei grupări lipofile cu mai multe grupări hidrofile de oxid de etilen CH_2-CH_2 (O). In această categorie intră :

- alcooli superiori polietoxilați: de ex.alcool cetilic sau

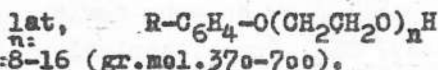


lauric, n=6-22 (gr.mol.250-1000)

- acizi grași polietoxilați:



- alchil-fenoli-polietoxilați: de ex. octil-fenol-etoxilat,



n:8-16 (gr.mol.370-700).

- <u>esteri ai zaharozei și zaharo-gliceride ale acizilor grași</u>, în special mono-și diesterii acizilor stearic, palmitic și oleic.

In funcție de mărimea macromoleculei, detergenții neionici pot avea următoarele comportări față de apă :

- solubili ;
- dispersabili (parțial solubili);
- nedispersabili (insolubili în apă sau solubili în grăsimi).

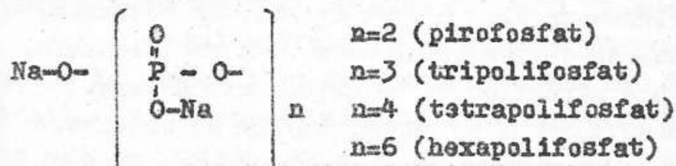
II. <u>Compuși minerali</u> :

- hidroxi și carbonați alcalini, fosfat trisodic, (formează săpunuri cu acizii grași prezenți în impuritățile ce trebuie îndepărtate);

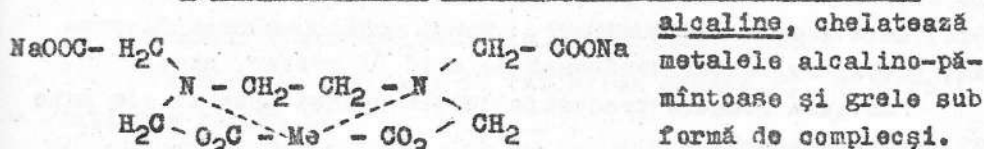
- cloruri și sulfați alcalini (acționează sinergic cu detergenții);
- acizii minerali și organici (dizolvă depozitul de calcar sau tartru);
- adjuvanții insolubili (acțiune abrazivă sau adsorbantă).

III. Sechestranții sînt folosiți pentru formarea combinațiilor complexe solubile cu calciu și magneziu, împiedecînd depunerea sărurilor insolubile ale acestor metale. Ei sînt :

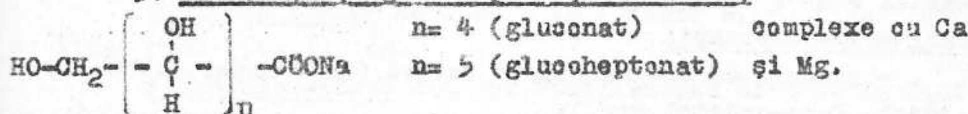
1. Polifosfați alcalini, blochează Ca și Mg sub formă de ioni complecși.



2. Acid etilendiamino-tetraacetic și sărurile sale alcaline, chelatează metalele alcalino-pămîntoase și grele sub formă de complecși.



3. Gluconați și glucoheptonați alcalini, formează săruri complexe cu Ca și Mg.



IV. Dezinfectanții cei mai uzuali sînt :
- apa oxigenată, hipocloriții alcalini și alcalino-pămîntoși, cloramina T, formaldehida - cu acțiune dezinfectantă ;
- bisulfiții alcalini au, pe lîngă acțiune dezinfectanta, și proprietăți reducătoare și decolorante ;
- substanțe iodofore, cu efect dezinfectant și detergent.

V. Azuranții optici sînt folosiți pentru a da o nuanță albăstruie pînzeturilor albe. In compoziția lor intră obișnuit nucleul stilben, suspect de proprietăți cancerigene. Azuranții

optici admişi trebuie să aibă o puritate egală cu a coloranţilor şi pigmenţilor din masele plastice destinate pentru ambalajul alimentelor.

VI. Enzime: practica folosirii unor enzime, în general admise în alimentaţie, ca adaus în produsele casnice de curăţire, tinde să se generalizeze şi constituie un progres din punct de vedere al eficienţei, în special pentru impurităţi proteice, care sînt hidrolizate prin mecanism biologic, şi pentru polizaharide, degradate de amilază.

VII. Produşi pentru clătire: clătirea cu apă este suficientă pentru îndepărtarea urmelor de detergenţi, sechestraţi, dezinfectanţi, etc., însă are desavantajul de a păta recipientele, geamurile, etc., din cauza sărurilor ce se depun prin uscare. Pentru a evita acest inconvenient, se adaugă la apa de clătire, substanţe care uşurează scurgerea apei pe pereţii recipientelor, încît după uscare rămîn nepătate. Aceste substanţe sînt : acid acetic, acid lactic, acid citric, alcool etilic, alcool izopropilic, propilenglicolul condensat cu oxid de etilen, etc.

In ţara noastră productia de detergenţi propriu zis este de 25.000 tone anual.

Principalii detergenţi anionici pentru uz casnic şi industrial sînt :

- alchil-aril-sulfonaţi:
  - granule cu 20% substanţă activă (Alba super, Alba lux, Dero-ideal, Dero-cristal,etc.);
  - pastă cu 30% substanţă activă (Acvafil: dibutil-naftalin-sulfonat de sodiu);
  - pastă cu 16% substanţă activă (Detersin: dodecil-benzen-sulfonat de sodiu).
- alchil-sulfataţi :
  - alcooli primari sulfataţi, granule (Perlan alb, Perlan albastru) ;
  - alcooli primari sulfataţi +alchil-aril-sulfonaţi, pastă;
  - alcooli secundari sulfataţi + alchil-aril-sulfonaţi.

Detergenţi pentru uzul casnic conţin, în afară de substanţa activă , şi : polifosfat de sodiu (27-48); silicat de sodiu (5-9%); sulfat de sodiu (12-19%); carboxi-metil-celuloză sodică (o,5%).

Pătrundere, metabolizare, depozitare, eliminare

Produşii de curăţire pătrund în organism pe cale digestivă, cutanată şi respiratorie.

Studiile întreprinse cu alchil-sulfonaţi şi alchil-aril-sulfonaţi au arătat că ei se absorb în majoritate prin mucoasa gastrointestinală şi nu sînt reţinuţi în ţesuturi.

Alchil-sulfonaţii se elimină în proporţie de 60% prin urină ca metaboliţi, iar restul prin bilă, de unde sînt reabsorbiţi; alchil-aril-sulfonaţii sînt regăsiţi ca metaboliţi în bilă în mare majoritate şi sînt eliminaţi prin fecale, deoarece nu mai sînt reabsorbiţi prin tractul digestiv.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Problemele ridicate de folosirea detergenţilor sînt :

- acţiunea toxică ;
- posibilitatea şi rapiditatea biodegradării lor în apa bazinelor naturale.

Acţiunea toxică se referă la : flora microbiană; animale cu sînge rece (peşti); om.

Flora microbiană din apă reacţionează diferit în funcţie de specie, detergent, doză, timp de acţiune. Se observă efecte bacteriostatice sau bactericide, sau din contra, stimularea activităţii prin selecţie sau inducţie enzimatică. Astfel, flora nitrifiantă este inhibată începînd de la concentraţii de 10 mg detergent anionic/litru apă, rezultînd întîrzierea proceselor de mineralizare. Cationii bivalenţi intensifică efectul toxic, prin creşterea gradului de adsorbţie a detergentului la suprafaţa celulei, uşurînd lezarea şi chiar distrugerea membranei celulare. Asupra florei proteolitice aerobe, dimpotrivă, nu se exercită efecte toxice, chiar la concentraţii mai mari.

Animale cu sînge rece (peşti): s-au pus în evidenţă

efecte nocive determinate de detergenţi şi anume :
- toxicitatea acută este mai mare decît la animalele cu sînge cald;
- se produce şi un efect toxic cronic;
- gradul de toxicitate variază cu structura:
  - detergenţii liniari sînt mai toxici decît cei ramificaţi:
  - fragmentele de degradare sînt mai toxice decît produşii din care au provenit, iar fragmentele rezultate de la detergenţi biodegradabili (liniari) sînt mai nocive decît cele provenite de la detergenţi greu biodegradabili (ramificaţi).

Peştii mor cu fenomene de asfixie, deşi oxigenul solvit în apă este în cantitate suficientă. Mecanismul toxic se pare că ar consta în inhibarea hialuronidazei (enzima care depolimerizează acidul hialuronic, un mucopolizaharid), urmată de modificări în consistenţa mucusului de la suprafaţa pielei, ducînd la perturbări în procesele de osmoză şi respiraţie (Petre I.).

Faptul că detergenţii anionici uşor biodegradabili (cu lanţ alchilic liniar) sînt mai toxici, atît ca atare, cît şi ca fragmente, s-ar explica prin inhibarea succindehidrogenazei (enzima specifică pentru sistemul citocromoxidază din lantul respirator). Intr-adevăr, în urma omega-şi betaoxidării, se formează din lanţurile liniare alchilice, fragmente asemănătoare ca structură acidului succinic; acestea pot înlocui substratul natural (acidul succinic) al enzimei, blocînd-o.

<u>Organismul uman</u>. <u>Toxicitatea acută</u> diferă după structură:
- <u>detergenţii anionici</u> sînt puţin toxici (DL_{50}= 2-7 g/kg.corp); la copil, la ingerare accidentală de doze masive, se observă doar o diaree discretă ;
- <u>detergenţii cationici</u> (sărurile de amoniu cuaternar) sînt toxice (DL_{50} = o,o5-o,5o g/kg); pot determina colaps prin acţiune ganglioplegică, paralizie respiratorie prin acţiune curarizantă;
- detergentii neionici nu sînt toxici (DL_{50} = 25 g/kg).

<u>Toxicitatea cronică</u> : cei mai studiaţi au fost detergenţii anionici de tip alchil-aril-sulfonaţi. In experiment cronic

nu s-au constatat modificări ale creşterii, supravieţuirii, greutăţii organelor, valorii constantelor biologice, etc.; deci aceşti detergenţi nu sînt consideraţi toxici prin ei înşişi. In schimb, datorită proprietăţii tensioactive, pot uşura resorbţia (digestivă sau cutanată) a unor substanţe insolubile, care altfel nu ar fi resorbite. Astfel, unii detergenţi s-au dovedit co-carcinogeni, permiţînd resorbţia intestinală a 3-a benzpirenului, substanţă care singură nu poate trece bariera intestinală.

Acţiunea cutanată: la acest nivel pot avea loc următoarele efecte :

- detergenţii ionici dizolvă stratul de substanţă grasă conţinută în canalele pilosebacee, care apără pielea de deshidratare prin evaporarea apei; prin lezarea keratinei, se produc fisuri şi hiperkeratoze superficiale ;
- detergenţii alcalini cresc pH-ul cutanat, în mod normal acid;
- unii detergenti inhibă anumite sisteme enzimatice;
- detergenţii cationici (spre deosebire de detergenţii neionici) sînt sensibilizanţi; enzimele proteolitice adăugate la detergenţi pot determina intoleranţă cutanată si alergie respiratorie ;
- detergenţii pot favoriza pătrunderea transcutanată a unor substanţe toxice sau sensibilizante.

Aceste efecte negative apar la concentraţii ridicate şi la toţi subiecţii expuşi (cu excepţia efectelor de sensibilizare).

Biodegradabilitatea în apa bazinelor naturale. Concentraţia admisă de detergenţi în apele reziduale evacuate în apele de suprafaţă este de 1-20 mg/litru; concentraţia maximă admisă în apa de suprafaţă şi apa potabilă este de 3, respectiv 1 mg/litru.

Prezenţa detergenţilor în apă peste aceste limite, prezintă următoarele dezavantaje, observate încă din 1950 :

- modificarea proprietăţilor organoleptice ale apei (gustul neplăcut este sesizabil chiar la 1,5 mg/litru). Gustul şi mirosul neplăcute nu sînt datorite numai detergenţilor, ci şi fenomenului de "înflorire a apei", ca urmare a creşterii substanţelor nutriti-

ve fosferate, provenite din polifosfații adăugați în mare proporție la substanța activă detergentă ;
- formare de spumă (apare chiar la o,2-o,4 mg/l) care, pe lîngă aspectul inestetic, împiedică reaerarea apei, scăzînd capacitatea de fotosinteză a plantelor verzi subacuatice și potențînd toxicitatea eventualelor substanțe nocive din apă;
- reducerea proceselor de oxigenare a apei, cu distrugerea microflorei și faunei, ceea ce influențează asupra proceselor de autoepurare ;
- acțiune toxică asupra microflorei și faunei, prin :
- reacție cu unele grupări din proteinele organismului, ducînd la moartea lor sau modificarea unor procese vitale;
- modificări de permeabilitate a membranei celulare, permițînd pătrunderea în organisme a altor toxici prezenți în apă;
- adausul de fosfați din detergenți favorizează dezvoltarea germenilor și crește timpul de supraviețuire; de aceia se încearcă în prezent înlocuirea polifosfaților;
- influențarea negativă a procesel or de purificare a apei (coagulare, decantare, floculare, decolorare, filtrare,etc.), prin scăderea conținutului de oxigen solvit în apă, ceea ce întîrzie procesele de mineralizare a substanțelor organice.

Față de aceste efecte negative și de cantitățile enorme de detergenți deversate în apele bazinelor naturale, posibilitatea și rapiditatea biodegradării au fost probleme îndelung studiate.

Prin biodegradare se înțelege procesul prin care o substanță organică se transformă în forme mai simple și energie, sub acțiunea microorganismelor. Biodegradarea poate fi primară (cînd se obține un compus cu proprietăți diferite de cel inițial) sau finală (se obține CO_2, apă și eventual compuși anorganici cu S,N,P).

In cazul detergenților nu se ajunge la biodegradare finală, ci primară - cînd produsul rezultat și-a pierdut proprietățile tensioactive și de spumare, dar rămîne toxic.

Biodegradarea a fost studiată în special la detergenții

anionici şi neionici; detergenţii cationici sînt mai puţin folosiţi şi de altfel sînt neutralizaţi în apă de detergenţii anionici.

In funcţie de capacitatea de biodegradare, detergenţii se împart în :

- uşor degradabili (se descompun în 5-6 ore în proporţie de 8o%);
- rezistenţi la biodegradare (se descompun în proporţie de 25-45%).

Fenomenul de degradare este legat de structura chimică.

<u>Detergenţi anionici</u>; se comportă diferit şi anume:

- <u>liniar-alchil-benzen-sulfonaţii (LABS)</u> sînt uşor biodegradabili; procesul are loc în două etape : în prima etapă, lanţul alchilic este oxidat la gruparea CH_3 terminală, care trece în COOH ("omega-oxidare"); în etapa a doua, acidul format se scindează într-un lanţ mai scurt ("beta-oxidare"). Procesul continuă pînă în apropierea atomului de carbon legat de nucleul benzenic. Timpul de degradare depinde de lungimea lanţului:

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \longrightarrow R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \quad \text{(omega-oxidare)}$$

$$R{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{-2H} R{-}CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow{HOH} R{-}CHOH{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{-2H}$$
$$R{-}CO{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{HOH} R{-}COOH + CH_3{-}COOH \quad \text{(beta-oxidare).}$$

Biodegradarea nucleului benzenic şi a grupării sulfonice este de asemenea posibilă, însă de durată (2o-3o zile).

- <u>alchil (ramificat)-benzen-sulfonaţii (ABS)</u> sînt greu biodegradabili, din cauza existenţei unui atom de carbon cuaternar - aşa cum se observă din formula TPBS; metabolizarea decurge prin îndepărtarea a cîte 2 atomi de H învecinaţi, care se elimină ca apă.

$$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}H}}{-}CH_2{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}H}{-}CH_2{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}(C_6H_4SO_3Na){-}CH_3$$

Procesul se opreşte în dreptul C.cuaternar, care nu dispune de hidrogen ("bloc cuaternar"). Dacă atomul de C.cuaternar se află lîngă nucleul benzenic (cazul TPBS),

detergentul este mai ușor degradabil (coeficient de degradare mare), căci cea mai mare parte a catenei alchilice se poate metaboliza. Dacă, din contra, atomul de C.cuaternar este plasat spre gruparea CH_3 terminală, detergenul este greu degradabil, (coeficient de degradare mic), deoarece numai o mică porțiune a catenei se poate metaboliza.

- alchil-sulfonații se degradează de asemenea prin omega-și betaoxidare;
- alchil-sulfații, spre deosebire de detergenții sulfonați, se metabolizează rapid, pentru că are loc scindarea prin hidroliză enzimatică a grupării esterice, cu punere în libertate a alcoolului, lipsit de proprietăți detergente.

Detergentii neionici sînt mai ușor degradabili decît cei anionici :

- derivații polioxietilenici : gradul de biodegradabilitate scade cu greutatea moleculară (deci cu gradul de polimerizare), ramificarea catenei și prezența grupării fenol. Degradarea are loc prin omega-și beta-oxidare pentru catena alifatică și prin hidroliză în trepte, cu formare de etilenglicol, pentru unitățile etoxi.

In prezent, tendința este de a permite întrebuințarea numai a detergenților usor degradabili, pentru că aceștia nu rămîn ca atare în apele receptoare.

Toxicologie analitică

Izolare:

- detergenți anionici, amfoteri și neionici : produsul de analizat este acidulat și apoi extras cu un solvent organic; acesta se evaporă și în rezidiu se determină detergentul;
- detergenți cationici (de tip săruri cuaternare de amoniu; produsul de analizat se supune extragerii prin metoda Stas-Otto pînă la epuizarea cu cloroform în mediu alcalin; lichidul apos rămas este acidulat cu acid acetic diluat, evaporat la sec și extras cu metanol; extractul metanolic este supus reacțiilor de identificare și dozare.

Identificare şi dozare

Detergenţi anionici

1. **Metode colorimetrice**, bazate pe formarea unui complex colorat cu un colorant bazic, extragere cu un solvent organic şi colorimetrare.

a) **Metoda cu albastru de metilen (Longwell)**, constă în complexarea grupării $-SO_3$ sau $-OSO_3$ cu albastru de metilen, extracţia complexului cu cloroform şi colorimetrare faţă de un etalon (de ex.laurisulfat de sodiu) la 652 nm. Sensibilitatea lo micrograme/litru.

Metoda este în prezent standardizată pentru majoritatea ţărilor.

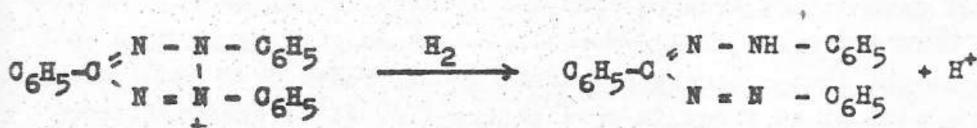
Avantajele metodei sînt :

- dozează suma detergenţilor sulfataţi şi sulfonaţi;
- nu dozează şi produşii inferiori (lanţ alchilic sub 6 atomi de C), deci produşii de degradare, lipsiţi de acţiune detergentă;
- determinările se fac direct pe apă, fără extracţii prealabile, pînă la concentraţii de o,ol mg/litru.

Dezavantajele sînt :

- interferă, dînd rezultate superioare: compuşi organici sulfonici, sulfaţi, carboxilaţi, fosfaţi sau compuşi fenolici, care complexează albastrul de metilen; compuşi minerali (cianaţi, cloruri, nitraţi, sulfocianaţi) care formează perechi de ioni cu colorantul ;
- interferă, dînd rezultate inferioare: substanţe organice, de ex. amine, care competiţionează cu albastrul de metilen.

b) **Metoda cu halogenuri de 2,3,5, trifenil-tetrazoliu (TPT)**: se bazează pe formarea în mediu acid, a unui compus extractibil cu 1-2-dibrometan. Cationul TPT astfel extras este redus cu hidrosulfit de sodiu, la un compus colorat în roşu, colorimetrabil:



Reacţia este perturbată în prezenţa :

- detergenţilor cationici de tip săruri cuaternare de amoniu cu catenă lungă, care avînd mai mare afinitate pentru detergenţii anionici cu sulf decît TPT, se combină cu aceştia ;
- proteinelor, pentrucă fixează preferenţial detergentul; ele pot fi însă precipitate înainte de adausul de halogenură de TPT;
- tiocianaţii în doze mari dau aceiaşi reacţie (1000 ppm tiocianat echivalează cu 2 ppm laurisulfat de sodiu).

2. Metode titrimetrice, aplicabile la concentraţii mai mari de detergenţi, folosesc ca agenţi de titrare, albastru de metilen, albastru de bromfenol sau săruri cuaternare de amoniu (de ex.bromura de cetilpiridiniu).

3.Metoda determinării tensiunii superficiale dozează toate substanţele tensioactive, însă nu este sensibilă.

4. Metoda cromatografică şi

5. Metoda spectrofotometrică în u.v. şi i.r., dau posibilitatea, atît a diferenţierii grupelor de detergenti anionici, cît şi a dozării produşilor lor de degradare.

a) Metoda adsorbţiei cu cărbune şi depistare prin spectru în i.r. Lichidul de analizat se trece peste o coloană de cărbune activ care reţine detergentul. Acesta este apoi extras prin refluxarea cărbunelui cu amestec de benzen-metanol-hidroxid de sodiu. Se evaporă lichidul de extragere, iar reziduul se reia cu apă şi se aduce la pH 9 cu NaOH, apoi se extrage cu eter de petrol, după care se sparge eventuala emulsie cu etanol 70°. Se spală eterul de petrol cu apă, care se adaugă la lichidul apos iniţial. Acesta se trece într-o pîlnie de separare, se neutralizează exact cu H_2SO_4, apoi se alcalinizează cu 2 pic. de metilheptilamină şi se extrage cu cloroform, de 2 ori. Lichidele cloroformice se reunesc, se evaporă sub curent de aer sau de azot pentru îndepărtarea completă a excesului de amină. Reziduul se reia cu cîţiva ml CS_2 sau CCl_4, care se filtrează prin vată de sticlă într-o eprubetă gradată cu dop rodat de 2 sau 5 ml.Se ia o cotă şi se trece în cuva pentru i.r. şi se spectrofotometrează în zona 9-10,5 microni, faţă de blancul de solvent. Picurile (vîrfurile) se compară cu o curbă etalon.

Detergenţi cationici

A/ Metode generale

1. Metode colorimetrice: se bazează pe coloraţia roză obţinută în mediu alcalin, cu coloranţi de tip metilorange (heliantină). Se formează heliantinat de amoniu cuaternar extractibil cu cloroform. Prin tratare cu HCl dil. se pune în libertate heliantina, care trece în faza apoasă, colorînd-o în roz. Se fotometrează. Sensibilitatea : 1 ppm.

B/ Metode specifice unor detergenţi cationici

1. Metoda microcristalografică, pentru:

- clorura de cetilpiridiu şi bromura de cetrimoniu:

- soluţie de triiodură de potasiu: plăci, uneori foarte mici, mai uşor de observat în lumina polarizată;

- soluţie de acid stifnic (5%): ace sau plăci foarte mici, mai uşor de observat în lumina polarizată.

- clorura de benzetoniu:

- soluţie de clorură de zinc: mănunchi sau ace, care se formează peste noapte (sensibilitate 1/400).

2. Reacţii de precipitare, pentru :

- bromura de cetilpiridiu (bromocet):

a) Se tratează soluţia apoasă diluată cu clorură mercurică 5%, cînd apare un precipitat alb, solubil în alcool ;

b) Peste 4 ml acid sulfuric se adaugă o picătură $CuSO_4$ 5% şi apoi o picătură soluţie de analizat. Soluţia se colorează în violet şi se formează un precipitat negru.

c) Se tratează soluţia de analizat cu 2-3 picături HNO_3 şi cîteva picături de $AgNO_3$ 5%, cînd apare un precipitat alb-gălbui, greu solubil în amoniac.

3. Reacţii de culoare

	H_2SO_4+ CH_2O	testul Vitali
clorura de benzetoniu	orange sens.1,0 microgr.	albastru sens.0,1 microgr.

4. Examen spectrofotometric

maxime	u.v.		i.r.(KBr)		
	apă	H_2SO_4 o,1 N	A	B	C
clorură de cetilpiridiu	259				
bromură de cetrimoniu			148o	1462	961
clorură de benzetoniu		265 27o 277	124o	15o5	112o
clorură de benzalconiu	25o 256 262				

Dozarea bromurei de cetilpiridiu

Se dozează bromul argentimetric,după acidulare cu HNO_3,folosind metoda Volhard (titrarea excesului de argint cu sulfocianură în prezența alaunului feric drept indicator). 1 ml $AgNO_3$ o,1 N corespunde la o,384 g bromură de cetilpiridiu.

Detergenți amfoteri

1.Metoda colorimetrică (Renault-Giraud) constă în extragerea detergentului cu benzen,apoi tratare cu orange II: acid p.(hidroxi-2-naftil-azo-2)-benzensulfonic.Sensibilitatea o,2-1o ppm (în funcție de detergent).

Detergenți neionici

1.Metode colorimetrice folosesc acidul fosfowolframic(sau fosfomolibdenic) și ioni metalici bivalenți,sau dinitrofenilhidrazina,sau tiocianatul de cobalt.

2. Metode nefelometrice se bazează pe precipitarea detergentului cu iodomercuriatul de potasiu.

Dezavantajul acestor metode (lipsă de sensibilitate,interferențe cu substanțe organice și anorganice din apă sau cu detergenți cationici) a dus la elaborarea:

3.Metode cromatografice în strat subțire.In tehnica Patterson developarea se realizează cu iodobismutat de potasiu. Un procedeu aparte de cromatografie în sistem orizontal circular a fost elaborat de Petre I. Alte tehnici indică evaluarea densitometrică a spoturilor cu vapori de iod.

ADITIVI ALIMENTARI
SI FARMACEUTICI

Generalități

Din timpurile cele mai îndepărtate, omul a căutat mijloace de conservare a alimentelor, pentruca abundența hranei (vînat,fructe) să nu fie supusă variatiilor sezoniere. Probabil că din întîmplare a descoperit primele mijloace fizice de conservare: uscarea la soare și congelarea.

Un conservant cunoscut încă din timpuri străvechi este sarea, folosită la păstrarea cărnii, peștelui si legumelor. Incepînd din sec.XII, la sare s-a adăugat salpetru, pentru a fixa culoarea roșie.

Bioxidul de sulf, rezultat din arderea sulfului în butoaie, era utilizat de egipteni și romani pentru împiedecarea bolilor bacteriene și fungice ale vinului - practică folosită și în prezent în multe regiuni viticole.

Cele mai vechi aromatizante sînt probabil produșii din fum, căci afumatul cărnii și peștelui este de asemenea o practică foarte veche, ca și adausul de oțet; se obținea, pe lîngă aromă, și o prelungire a conservării.

Aditivii alimentari au fost deci la origine simple mijloace de conservare. Treptat, gustul consumatorului a devenit tot mai rafinat : dorința de a avea fructe si legume "proaspete" în orice sezon și din toate regiunile globului, ca si diversificarea modului de preparare a cărnii și peștelui (conserve,etc.) a necesitat mijloace de conservare tot mai perfecționate, iar exigențele privind aspectul, culoarea,aroma,etc. au dus la experimentarea a numeroși agenți de îmbunătățire a acestora.

S-a ajuns astfel la utilizarea unui număr mare de aditivi (în SUA sînt comercializați peste 3.ooo aditivi diverși).

Aditivii alimentari sînt substanțe, altele decît alimentele de bază, prezente în alimentație, care rezultă din diversele

etape ale producţiei, preparării, stocării sau condiţionării, exclusiv eventualele contaminări accidentale. Ei se adaugă la produsele alimentare în vederea ameliorării duratei de păstrare, a calităţilor organoleptice sau a calităţilor tehnologice.

Aditivii farmaceutici se adaugă la formele farmaceutice pentru: asigurarea absenţei bacteriilor şi fungilor, care ar degrada produsul; protejarea contra alterărilor provocate de lumină, umiditate, căldură; menţinerea omogenităţii produsului; colorarea, pentru a distinge de alte produse similare; aromatizarea sau modificarea gustului.

Aditivii constituie o grupă vastă şi heterogenă de substanţe, deosebite prin: compoziţia chimică, funcţia specifică în produs, importanţa economică şi gradul de utilizare.

O condiţie esenţială a aditivilor este să fie acceptabili pe plan fiziologic şi toxicologic; de asemenea, ei nu trebuie folosiţi pentru mascarea unor deficienţe în alegerea materiei prime sau în regulele generale de igienă.

Aditivii sînt clasificaţi în :

- aditivi direcţi, adăugaţi intenţionat şi care trebuie să persiste în produs pentru a evita alterarea sau a-i modifica favorabil caracterele organoleptice. Ei sînt :
    - agenţi stabilizatori
    - agenţi modificatori ai caracterelor organoleptice.
- aditivi indirecţi intenţionali (tehnologici), adăugaţi în timpul producerii, transformării, conservării sau comercializării produsului şi care nu trebuie să persiste în acesta; ei sînt eliminaţi - teoretic - în întregime, înainte ca produsul să ajungă la consumator. Ei sînt :
    - ajustori de pH
    - enzime
    - agenţi de clarificare şi defecare
    - agenţi de modificare a atmosferei

In acest capitol se tratează şi despre :

- substanţe introduse accidental, neintenţionat (contaminanţi) în diferitele etape ale manipulării şi care de asemenea nu trebuie

să persiste în produs. Contaminanţii nu fac parte dintre aditivi, căci aceştia cuprind numai substanţele adăugate cu intenţia optimizării calităţii produsului. Contaminanţii provin din:

- iradiere
- ambalaje
- dezinfectare (v.cap."pesticide")
- contactul cu detergenţii (v.cap."detergenţi")

Descriere: aspecte toxicologice

A/ Aditivi direcţi

I. Agenţii stabilizatori sînt substanţe incorporate produsului pentru evitarea deteriorării compoziţiei sale, cu formare de compuşi toxici sau/şi cu apariţia gustului şi aspectului neplăcut.

Agentii stabilizatori sînt : antisepticii, antibioticele, substanţele antiparazitare, agenţii de sărare, antioxidanţii, inhibitorii de germinare.

1. Antisepticii sînt agenţii adăugaţi în mici cantităţi pentru a împiedeca sau întîrzia alterarea provocată de microorganisme. Folosirea lor trebuie însă reglementată, pe de o parte din cauza riscului întrebuinţării unui aliment puţin proaspăt sau a neglijării unor măsuri de igienă în cursul manipulării, iar pe de altă parte, pentru că datorită mecanismului lor de acţiune pot fi inhibate anumite enzime esenţiale. Principalii antiseptici sînt :

a) Bioxidul de sulf, sulfiţii, bisulfiţii, metabisulfiţii: conservă în special băuturi (vin, sucuri de fructe), în care SO_2 se regăseşte în mare parte sub formă combinată, stabilă. Se consideră că sulfitarea distruge vitamina B_1 din struguri (tiamina este coenzima cocarboxilazei care asigură decarboxilarea acidului piruvic din fermentaţia alcoolică). Pe lîngă încetinirea fermentaţiei, există pericolul ca sulfitarea să potenţeze toxicitatea etanolului, avînd în vedere rolul protector al tiaminei în intoxicaţia alcoolică (deşi cantitatea de vit.B_1 este foarte redusă în vin). In plus, adausul de SO_2 alterează conside-

rabil gustul băuturilor.

Unele ţări (SUA,etc) permit conservarea cărnii cu SO_2, ceea ce nu este indicat, pentru că se obţine, prin combinare cu hemoglobina, o culoare roşie stabilă, putînd masca alterarea iniţială a produsului.

De altfel acest conservant nu este cu totul inofensiv, căci în doze mari inhibă enzimele tiolice, prin formare de punţi S-S.

In farmacie, utilizarea SO_2 (în concentraţie de 1/1ooo) este limitată la cîteva preparate injectabile.

b) Acidul boric şi compuşii săi sînt eficienţi drept conservanţi alimentari numai în doze ridicate.

Ei erau folosiţi de asemenea pentru conservarea colirelor şi ca stabilizatori de pH; deşi nu au toxicitate acută ridicată, totuşi se acumulează în timp în ţesuturile grase, iar ionul boric intervine în ciclul amoniacului.

c) Acidul formic şi formiaţii: deşi formiaţii sînt produşi intermediari ai metabolismului la om, sînt consideraţi mai toxici decît homologii superiori, din cauza acţiunii inhibitoare asupra unor enzime.

d) Acidul acetic diluat şi acetaţii de Na şi K intră în alimente drept condimente. Toxicitatea lor este nulă în condiţii normale de întrebuinţare.

e) Acidul monobromacetic şi derivaţii, întrebuinţaţi în trecut pentru conservarea vinurilor dulci, au fost excluşi, fiind tioloprivi (inhibă activitatea ureazei şi succindehidrogenazei).

f) Acidul benzoic şi benzoaţii sînt antiseptici foarte activi în mediu acid (pH 4). Deşi sînt prezenţi în stare naturală în numeroase fructe, folosirea lor ca antiseptici este limitată de faptul că sînt eliminaţi ca acid hipuric, deci la întrebuinţarea curentă a unor cantităţi mari se spoliază organismul în glicocol şi CoA. In tehnologia alimentară conc.max.este 1%, iar în farmacie o,2%.

g) Esterii acidului p.hidroxibenzoic (cu alcooli infe-

riori) sînt mai activi decît acidul benzoic, iar efectul nu este influențat de pH.

h) Acidul salicilic și derivații au fost mult întrebuințați în special pentru conservele menajere. Pe lîngă efectul iritant al acidului salicilic (v.fasc.IV), se știe că are loc și o acțiune antagonistă față de vit.K și acidul pantotenic, al cărui conținut în alimente este deja scăzut față de necesarul zilnic.

i) Pirocarbonatul de etil exercită acțiune sterilizantă asupra microbilor, drojdiei și chiar mucegaiurilor din băuturi. Fiind ușor hidrolizabil, iar produșii rezultați (etanol și CO_2) fiind inofensivi, pirocarbonatul de etil nu prezintă risc pentru consumator. Este necesară însă condiționarea băuturilor în recipiente ermetic închise.

$C_2H_5-OOC-O-COO-C_2H_5$

j) Hexametilentetramina (HMT) este folosită numai pentru conservarea icrelor (în amestec cu acidul benzoic), cînd permite și micșorarea cantității de sare adăugată. Totuși conservantul este considerat suspect, căci a dovedit acțiune mutagenă la insecte și cancerigenă la șobolan.

2. Antibioticele sînt substanțe de origină microbiană, izolate din mediile de cultură în care s-au format; față de antisepticele propriu zise, ele au activitate antimicrobiană mai specifică. Sînt adăugate direct la unele alimete (pește, carne) prin injectare sau înmuiere. In plus, unele produse (lapte, ouă, carne) pot prezenta cantități infime de antibiotice ca urmare a administrării lor la animale și păsări, fie în scop preventiv sau curativ, fie pentru accelerarea artificială a dezvoltării lor. De asemenea s-a constatat existența, în mod natural, în anumite fructe, legume, lapte și miere, a unor substanțe capabile să inhibe dezvoltarea microorganismelor.

Riscurile ingerării de către om, odată cu alimentele, a doze slabe dar repetate de antibiotice, incorporate direct sau indirect, sînt :

- modificarea florei intestinale și a sintezei de vitamine, ducînd

la dezvoltarea germenilor patogeni, absenţi în mod normal ;
- formarea produşilor de degradare sau metabolism, eventual toxici ;
- apariţia hipersensibilităţii sau alergiei ;
- instalareă rezistenţei (directe sau încrucişate) ceea ce face ineficient un tratament ulterior.

Pentru limitarea acestor riscuri, Comitetul de experţi O.M.S. a recomandat ;
- întrebuinţarea numai a acelor antibiotice a căror utilizare terapeutică este restrînsă, care nu dau naştere la rezistenţă încrucişată şi nu stînjenesc întrebuinţarea altor antibiotice în terapeutica umană şi veterinară ;
- eliminarea antibioticelor care alterează tabloul ecologic al deteriorării microbiologice a alimentelor, putînd fi periculos pentru consumator ;
- folosirea antibioticelor ca aditivi alimentari nu trebuie să fie un pretext pentru sustragerea de la normele obişnuite de igienă alimentară.

Un antibiotic admis pentru conservarea alimentelor (derivate lactate, conserve de legume şi fructe) este nizina, cu structură polipeptidică, care se găseste normal în lapte şi produse lactate, fiind elaborată de unele suşe de streptococ lactic; ea este activă împotriva anumitor germeni anaerobi. Intrebuinţarea ei este justificată de faptul că nu este utilă în clinica umană, nu este toxică sau alergică prin ea însăşi sau prin produşii de degradare şi nu dă rezistenţă încrucişată cu antibioticele folosite în terapeutică.

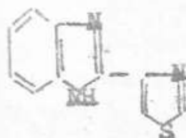
3. <u>Substanţe antiparazitare</u>: sînt agenţi activi împotriva insectelor şi acarienilor (pesticide) sau a dezvoltării mucegaiurilor (antifungice) pe alimente.

a) <u>Pesticide</u>: în cadrul aditivilor alimentari intenţionali intră numai pesticidele utilizate direct la tratarea alimentelor după recoltare, nu şi urmele de pesticide rezultate din tratarea recoltei şi care persistă în alimente. In principiu nu sînt tolerate în alimente urme de pesticide, fiind bine cunoscut efectul

lor nociv. Fac excepție unele organofosforice (malation, lindan) folosite pentru dezinsectizarea, adesea în amestec cu piretrine, a depozitelor de făină și cereale și admise în unele țări (SUA, Franța).

b) Antifungice: mucegaiurile se dezvoltă pe produse atunci cînd sînt conservate necorespunzător sau cînd procentul de apă este ridicat. Alimentele mucegăite își schimbă caracterele organoleptice și pot deveni toxice prin dezvoltarea micotoxinelor (v.cap."toxine"). Este deci necesară lupta împotriva acestora, prin adaus de fungicide, netoxice pentru om și neinterferente în procesul de fabricație (de.ex. să nu împiedice acțiunea drojdiei în cursul panificației,etc.).

Fungicidele incorporate în făină pentru evitarea "întinderii" pîinii, sînt: acizii formic, acetic, propionic, sorbic, benzoic și sărurile lor de Na, K, Ca. Aceleași substanțe servesc pentru protejarea fructelor uscate, sucurilor,etc. In timpul transportului fructelor (banane, etc.) se impregnează ambalajul sau se pulverizează cu tiabendazol, difenil, o-fenilfenol și sarea sa de sodiu. Pentru fumigații în depozite de fructe și legume sînt utilizați acidul boric, borații și organoborații, bromura de metil și dibrometanul. Oxizii de etilen și propilen sînt deosebit de activi împotriva virusurilor, dar din cauza proprietăților lor explozive se folosește o diluție 10-20% în CO_2: contactul cu alimentele (pulbere de ouă, mirodenii) se realizează în recipiente etanșe la presiune ușor crescută. Formolul servește la dezinfectarea solului și a semințelor; în unele condiții se admite și utilizarea sulfurii de carbon, tricloretilenei și tetraclorurii de carbon.



In farmacie, acidul propionic și sărurile lui de Na, K, Ca, NH_4 în concentrație de 5% se folosesc la conservarea colirelor; concentrații mai mari de acid liber au caracter iritant.

4. Agenții de sărare : adausul de clorură de sodiu la alimente frînează activitatea enzimatică și împiedică sau înceti-

neşte dezvoltarea a numeroase bacterii, nu însă şi a formelor lor vegetative. Mecanismul de acţiune constă în creşterea presiunii osmotice a mediului. Sărarea are dezavantajul de a conferi cărnii o culoare cenuşie, fapt remediat prin adaus de nitraţi alcalini, cu rol de fixare a culorii roşii. Intr-adevăr, ionul oxidant NO_3 inhibă înmulţirea bacteriilor anaerobe și favorizează creșterea bacteriilor aerobe, care asigură reducerea parţială a NO_3^- în NO_2^-. La rîndul lor, nitriţii formaţi împiedică creşterea unor bacterii aerobe şi anaerobe; în plus, transformă mioglobina în metmioglobină, apoi în nitrozo-mioglobină, care determină culoarea roşie. Amestecul de sare, nitraţi şi nitriţi constituie deci saramuri sterilizante, care fiind o sursă potenţială de oxigen împiedică anaerobioza completă a mediului şi nu permite creşterea bacteriilor anaerobe (Clostridium), menţinînd totodată culoarea roşie a cărnii. Uneori se adaugă şi zahăr, cu scopul de a masca în parte gustul sărat şi a contribui la dezvoltarea bacteriilor denitrifiante.

Deşi nitraţii sînt constituenţi normali ai alimentelor, unde provin din sol (unele plante îi conţin în cantităţi apreciabile), este cunoscută posibilitatea de intoxicare (cianoză) la copiii mici, în special dispeptici, prin ingerare de nitraţi (apă de fîntînă, lapte pulbere preparat cu astfel de apă), datorită reducerii nitraţilor la nitriţi sub influenţa florei intestinale. Există de asemenea pericolul formării în organism a nitrozaminelor (cu acţiune cancerigenă marcată) prin administrare simultană de nitriţi şi amine secundare sau terţiare.

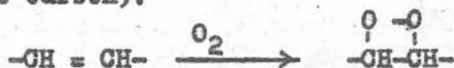
5. Antioxidanţii sînt substanţe care împiedică procesele de autooxidare, datorită cărora unele alimente se degradează.

Astfel, substanţele grase suferă în timp procesul de rîncezire : acizii graşi nesaturaţi, eliberaţi din grăsimi prin hidroliză, se scindează la nivelul dublei legături, cu formare de aldehide şi cetone volatile; de asemenea, poate avea loc o polimerizare între două molecule de acid gras nesaturat, legate printr-un atom de oxigen la nivelul dublei legături. In afară de apariţia gustului şi mirosului neplăcut, scade şi valoarea nutritivă, prin

degradarea acizilor grași nesaturați și a unor vitamine. Căldura, lumina și urmele de metale (Cu,Fe) intensifică reacțiile de oxidare.

Fructele și legumele se oxidează, modificîndu-și culoarea, fie prin decolorare (degradarea carotenului), fie prin brunificare; au loc reacții directe în contact cu oxigenul sau reacții favorizate de oxidaze și catalaze.

O mare parte din preparatele farmaceutice (în special lipofile) pot fi autoxidate (prin oxigenul dizolvat obișnuit în apa distilată). Sînt ușor autooxidabile substanțele cu atomi de hidrogen labili (fixați pe un atom de carbon legat cu dublă legătură de alt carbon):



Prin fixarea oxigenului molecular se formează radicali liberi RH și hidroxiperoxizi R(H)–O–O–H. Aceștia din urmă se scindează cu eliberarea unei cantități de energie suficientă pentru desprinderea unui nou atom de H labil, degradînd astfel medicamentul. Antioxidanții au proprietatea de a fixa mai ușor oxigenul decît medicamentul autooxidabil; totodată ei formează compuși stabili, fie prin polimerizarea radicalilor liberi, fie prin unire cu radicalii liberi ai medicamentului autooxidabil.

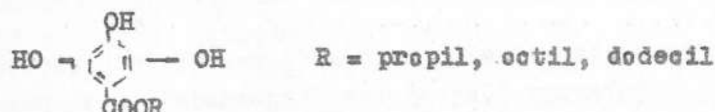
Măsurile de prevenire a autooxidării trebuie aplicate rapid, căci odată ce s-au produs reacțiile de inițiere, este dificil de a opri propagarea în lanț.

Substanțele autooxidante se clasifică după proveniența lor în:

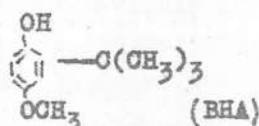
a) Autooxidanți naturali: tocoferolii, acidul ascorbic și ascorbații, acidul citric, unii aminoacizi, flavonele, lecitina, derivații de catecol și pirogalol, rezina de guaiac (în compoziția căreia intră 70% acizi alfa-și beta-gaiaconici și 10% acid gaiaretic). Majoritatea autooxidanților naturali sînt constituenți normali ai alimentației, deci nu ridică probleme toxicologice.

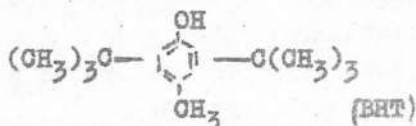
b) <u>Antioxidanţii sintetici</u> sînt :

- <u>esteri ai acidului galic</u> (galat de propil, octil sau dodecil):

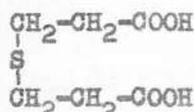


- <u>butil-terţiar-hidroxianisolul (BHA)</u> şi <u>dibutil-terţiar-hidroxitoluenul (BHT)</u>, sînt în prezent, împreună cu esterii acidului galic, cei mai folosiţi antioxidanţi în alimentaţie şi farmacie.

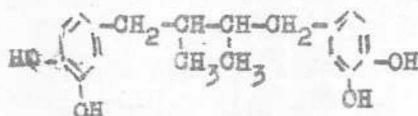




- <u>acidul tiodipropanionic</u> şi <u>esterii săi dilauric şi distearic</u>, necesită încă studii suplimentare privind toxicitatea pe termen lung.



- <u>acidul nor-dihidro-gaiaretic (NDGA)</u> şi <u>tioreea</u> au fost propuse, însă au dovedit acţiune cancerigenă şi necrozantă.



După modul de acţiune, antioxidanţii se clasifică în:

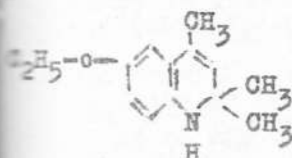
a) <u>Antioxidanţi propriu zis</u>: substanţe cu proprietatea de a reacţiona cu radicalii liberi, în special cu hidroperoxidul, iniţiatorul lanţului de oxidări. Se formează un radical antioxigen, care se combină cu alţi radicali liberi - ca hidroperoxidul acizilor graşi sau alţi radicali antioxigen prezenţi în mediu - rezultînd un dimer stabil.

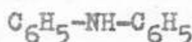
b) <u>Antioxidanţi sinergici</u>: substanţe fără acţiune antioxidantă marcată, dar care potenţează acţiunea antioxidanţilor propriu zis, fiind întrebuinţaţi în asociere cu aceştia. Astfel acizii ascorbic, citric, unii aminoacizi, regenerează antioxidanţii propriu zis prin aport de H şi formare de complexe cu metalele favorizante ale oxidării. In plus, acizii policarboxilici (citric)

acţionează asupra echilibrului redox existent între antioxidanţii propriu zis şi produşii lor de oxidare.

O categorie aparte formează :

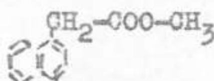
c) Agenţii folosiţi împotriva "încălzirii" fructelor (care determină pierderi importante în timpul stocării). S-au propus difenilamina şi etoxichina. Ambii produşi nu par a prezenta suficiente garanţii de inocuitate pe termen lung.



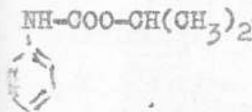


6. Inhibitorii de germinare cei mai folosiţi sînt:

- alfa-naftil-acetatul de metil, o auxină care deşi favorizează creşterea vegetatelor, inhibă germinarea cartofilor. Întrebuinţarea ei timp de peste 25 ani i-a dovedit inocuitatea în dozele folosite curent.



- izopropil-fenil-carbamatul (IPC) şi clor-izopropil-fenil-carbamatul (CIPC) prezintă de asemenea acţiunea anti-germinativă, prin perturbarea diviziunii celulare a plantelor şi tuberculilor.



II. Agenţii modificatori ai caracterelor organoleptice sînt: coloranţii, aromatizanţii, amelioranţii de gust, agenţii de textură.

1. Coloranţii servesc la colorarea unor produse alimentare sau farmaceutice, la suprafaţă sau în masă. Ei asigură valoarea comercială a alimentului şi contribuie la diferenţierea mai multor tipuri de medicamente (prezentate ca pilule, etc.). Coloranţii se clasifică în :

a) Coloranţi minerali: oxid de titan, carbonat de calciu, oxizi de fier.

b) Coloranţi organici:

- naturali: clorofila, clorofilina, carotina, saflor, alcana, şofran;
- sintetici: (reprezintă 20% din totalitate), clasificaţi în general în coloranţi azoici şi neazoici, dar, din cauza complexităţii

formulei chimice se preferă clasificarea mai simplă după culoare: galbenă (tartrazina), portocaliu (orange GGN), roşu (amarant), albastru (indigotină);
- caramelul formează o categorie aparte, deoarece rezultă dintr-un produs natural (zahăr, melasă) care suferă modificări în urma unui tratament termic (cu sau fără adausul altor agenţi), cînd se obţine culoarea caracteristică.

Unii coloranţi naturali (şofran, paprica) folosiţi curent, uneori în mod secundar pentru efectul colorant şi în principal pentru proprietăţile lor nutritive sau aromatice, nu ridică,probleme toxicologice. In schimb, anumiţi coloranţi naturali si toţi cei artificiali pot fi utilizaţi numai dacă experimentarea toxicologică le-a dovedit inocuitate.

Dintre numerosii coloranţi sintetici propuşi încă din 1912, au fost admisi doar un număr restrîns. Din punct de vedere toxicologic coloranţii se clasifică în :

a) Coloranţi recunoscuţi nocivi, din care fac parte:
- coloranţii respinşi din cauza toxicităţii lor generale, demonstrată în experiment prin scurtarea duratei vieţii animalelor; în majoritate au structură azoică;
- coloranţii respinşi din cauza proprietăţii lor cancerigene; aparţin structurilor azoice, fenolftaleinice, trifenil-şi difenilmetanului. S-a constatat că prin substituirea grupelor aminice (cancerigene) cu grupe carboxilice sau sulfonice (necancerigene) şi care în plus conferă moleculei hidrosolubilitate prin formare de săruri alcaline - ceea ce are avantajul unei eliminări rapide, spre deosebire de compuşii liposolubili, reţinuţi mai mult timp în organism - se obţin coloranţi azoici necancerigeni. Intr-adevăr, Orange I şi II, Bordeaux S, Orange GG, nu sînt cancerigeni; în schimb, Sudan I este cancerigen, deşi nu posedă grupări aminice. Rezultă că numai pe baza structurii chimice nu se poate prevedea acţiunea cancerigenă a colorantului. La aceasta se adaugă faptul că majoritatea coloranţilor de sinteză nu sînt substanţe foarte pure, ei pot conţine amine aromatice libere, produşi intermediari de sinteză sau coloranţi accesorii (izomeri, homologi),

care pot contribui la toxicitate.

b) Coloranţi acceptabili în anumite limite de concentraţie şi condiţii de utilizare. Ca şi în cazul celorlalţi aditivi, lista coloranţilor admişi este în continuă modificare, pe măsură ce apar noi date toxicologice şi biochimice.

Este de remarcat că numărul coloranţilor admişi pentru preparate farmaceutice este inferior celui acceptat în alimentaţie. In afară de condiţiile obişnuite cerute aditivilor alimentari, ei trebuie să fie compatibili cu principiile active ale medicamentului şi să nu fie adsorbiţi de suspensii.

2. Aromatizanţii sînt substanţe naturale sau sintetice cu rol de a conferi produselor alimentare sau farmaceutice, o aromă specifică, făcîndu-le mai plăcute pentru consumator.

Aromatizarea alimentelor se practică de multă vreme, dar importanţa ei creşte paralel cu industrializarea, pentru că procesele tehnologice tind să modifice gustul propriu al alimentului, iar consumatorul apreciază tot mai mult o alimentaţie diversificată, datorită aromelor existente sau adăugate.

In farmacie, aromatizarea este necesară pentru formele farmaceutice lichide destinate în special copiilor.

Aromatizanţii se clasifică în :

a) Aromatizanţi naturali, obţinuţi din plante (foarte rar din animale) prin mijloace fizice sau mecanice; de fapt esenţele naturale sînt compuse din mai mulţi constituenţi chimici (astfel parfumul de fragă conţine 6o constituenţi diferiţi); se extrage fie esenţa globală, fie unii constituenţii separaţi.

b) Aromatizanţii sintetici de compoziţie chimică identică celor naturali, tind să-i înlocuiască pe aceştia, fiind mai economici.

c) Aromatizanţii sintetici, care nu au corespondent printre substanţele naturale cunoscute

Dintre numeroşii aromatizanţi propuşi (în SUA, de ex. s-a prezentat listă de 12oo aromatizanţi, naturali şi sintetici) au fost reţinuţi numai aceia a căror inocuitate a fost dovedită prin întrebuinţare îndelungată sau prin experimentare complexă.

Comitetul mixt FAO/OMS de experţi ai aditivilor alimentari (1967) a admis fără rezervă 11 aromatizanţi (acetatul de etil şi benzil, benzaldehida, butiratul de etil, gama-nonalactona, mentolul, salicilatul de metil, piperonalul, vanilina, etilvanilina, gama-undelactona) şi sub rezervă alţi 20 aromatizanţi (alfa-şi beta-ionona, eugenolul, citralul, carvona, transanetolul, etc.).

In practica farmaceutică se folosesc numai sucuri de fructe sau esenţe sintetice de fructe, uleiuri eterice, etc.

3. Amelioranţii de gust sînt clasificaţi după cele patru gusturi fundamentale, în :

a) Agenţi de sărare: clorura de sodiu este atît de universal întrebuinţată în alimentaţie încă din cele mai vechi timpuri, încît poate fi considerată lipsită de nocivitate (pentru omul sănătos). Ea este, pe lîngă agent de sărare, şi un bun conservant. De fapt, consumul mediu zilnic are tendinţa să scadă, ca urmare a folosirii metodelor moderne de conservare.

b) Acidulanţii : acizii citric, acetic, lactic, tartric, fosforic, sînt întîlniţi în produsele naturale, iar unii joacă rol important în metabolism. Insăşi aciditatea lor limitează întrebuintarea excesivă în alimentaţie. Totuşi, adausul de acid fosforic peste anumite limite modifică defavorabil echilibrul raportului Ca/P şi creşte conţinutul total în săruri minerale al alimentaţiei.

c) Amerizanţii sînt substanţe naturale amare utilizate în unele băuturi ca: extracte de genţiană, chinină, ciccare, etc. şi sintetice ca octoacetatul de zaharoză.

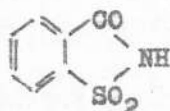
d) Edulcoranţii : întrebuinţaţi iniţial în terapeutică, s-au extins şi în domeniul alimentar, ca înlocuitori ai zahărului, în scopul reducerii aportului caloric alimentar.

In ordinea descoperirii lor, edulcoranţii sînt:

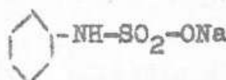
- zaharina (sulfamida acidului benzoil-sulfamic) descoperită în 1879;
- dulcina (para-etoxi-fenilureea);
- ciclamatii (sarea de sodiu a acidului ciclo-hexil-sulfamic) descoperiţi în 1937 şi intraţi în uz în 1950 ;

- dihidro-calcone ale flavonelor naturale (naringina, hesperidina-constituenţi ai unor citrice).

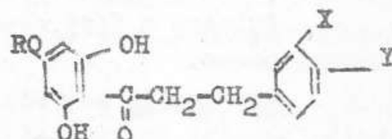
La edulcoranţii sintetici, senzaţia de dulce apare mai tîrziu decît la zahăr, dar este mai persistentă ; spre diferenţă de zaharină, ciclamaţii nu lasă gust amar şi sînt termostabili.



zaharina



ciclamat de sodiu



naringina R=beta-neohesperidol (cuprinde ramnoză şi glucoză)
X=H
Y=OH

hesperidina R=beta-neohesteridozil
X=OH
Y=OCH_3

Puterea lor de îndulcire (raportat la zaharoză) este prezentat în (tab.75).

tab.75. Puterea de îndulcire a edulcoranţilor (raportat la zahăr = 1)

produsul	putere de îndulcire
zaharina	400-500
dulcina	200
ciclohexil-sulfamat de sodiu (ciclamat)	30
naringina	300
hesperidina	6000

Potenţialul lor toxic este încă controversat.

Pentru zaharină, OMS a fixat o doză zilnică maximă admisibilă (DQA) "fără rezervă" de 5 mg/kg pentru folosirea terapeutică şi "sub rezervă" de 15 mg/kg pentru alimentele dietetice. Folosirea zaharinei în SUA de mulţi ani nu a dat naştere la vreun efect nociv (cu excepţia cîtorva cazuri de alergie şi fotosensi-

bilizare). Totuşi studii experimentale au evidenţiat efecte cancerigene la animal, însă la doze mult mai ridicate decît cele folosite la om. Aceste date au ridicat problema studierii mai complexe a metabolizării ei şi în special urmărirea eventualului metabolit N-hidroxilat.

Dulcina a fost abandonată din cauza producerii de hepatocarcinoame.

Ciclamaţii au fost, în ultimele două decenii, foarte mult folosiţi în special în SUA (lo.ooo tone/an). După studiile de toxicitate acută, ei erau consideraţi lipsiţi de nocivitate (DL_{50} per os lo-12 g/kg corp). Ulterior, experimentele realizate concomitent în SUA şi Franţa au pus în evidenţă inducerea de cancere pulmonare şi hepatice, ca şi malformaţii fetale la un număr de animale. Printre metaboliţi s-au găsit mono- şi di-ciclohexil-amina, cu efecte cancerigene şi iritante certe. Deşi doza folosită a fost de 5o ori mai mare decît cea maximă admisibilă pentru om (5o mg/kg corp, stabilită de OMS provizoriu, 1968), ciclamaţii au fost interzişi în SUA pentru alimente (197o) şi toleraţi numai pentru diabetici. In concluzie, toxicitatea ciclamaţilor este încă obiect de studiu.

Derivaţii flavonelor naturale nu sînt încă autorizaţi ca aditivi, deoarece documentaţia nu este completă; studiile pe termen scurt sînt însă favorabile.

e) Potenţiatorii de gust: substanţe care în mici cantităţi accentuează şi ameliorează gustul natural al alimentelor. Ei sînt :

- monoglutamatul de sodiu, folosit în China din timpuri străvechi sub formă de preparate extrase din alge; a fost descoperit în 19o8. Consumul său în SUA atinge loo.ooo tone/anual,. In doze obişnuite pentru consumul normal, (o,ol g/kg) este lipsit de nocivitate. In doze mari(5-25 g) determină sindromul "restaurantelor chinezeşti", constînd în senzaţie de arsuri, dureri toracice şi tensiune facială, uşor reversibile;
- acidul 5' guanilic şi
- acidul 5' inozinic, ambii mononucleotide, primul conţinînd guanină, al doilea adenină dezaminată, provenind din acizii

nucleici, deci constituenţi normali ai organismului, sînt consideraţi nenocivi. Capacitatea lor de potentare a gustului este mult superioară glutamatului, iar cantitatea folosită este minimă (o,o5%).

4. Agenţii de textură servesc la prevenirea apariţiei modificărilor în aspectul şi compoziţia alimentelor. Sînt factori accesorii în compoziţia alimentului şi adesea nu au importanţă în fiziologia nutriţiei.

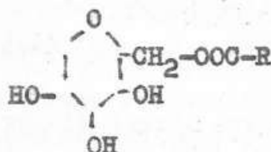
Din punct de vedere toxicologic nu dau naştere la suspiciunile ridicate de antiseptici, coloranţi şi pesticide.

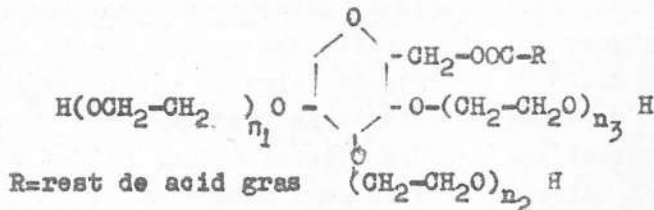
Principalii agenţi de textură sînt : emulsionanţii şi dispersanţii, agenţii de îngroşare, gelifianţii, lianţii, aglutinanţii.

a) Emulsionanţii şi dispersanţii favorizează sau menţin dispersia unei faze într-altă fază, nemiscibilă. Se ştie că nemiscibilitatea între două faze se datoreşte fenomenului de tensiune superficială; agenţii tensioactivi pot reduce forţele care acţionează la suprafaţa de separare dintre faze, dînd naştere la emulsii.

Emulsionanţii se clasifică în :

- emulsionanţi naturali: lecitina, saponina, etc.
- emulsionanţi semisintetici sau sintetici: mono-şi diesteri ai acizilor stearic şi palmitic, span (esteri ai acizilor graşi cu sorbitanul), tween (derivaţi poli-oxietilenici ai spanului).





R=rest de acid gras

span　　　　　　　　　　tween

Sînt substanţe macromoleculare cu acţiune de suprafaţă, utilizate mult şi în farmacie, pentru prepararea siropurilor şi emulsiilor care să înlocuiască tabletele, greu de administrat la copii. In

funcţie de radicalul gras, există mai multe tipuri de span , de consistenţă ceroasă sau uleioasă, solubili în solvenţi organici, pentru că în moleculă predomină grupările lipofile. De asemenea, în funcţie de radicalul gras şi de lungimea catenei de polioxietilenă, se cunosc mai multe tipuri de tween, solubile în apă, din cauza predominenţei grupărilor hidrofile.

Sorbitanii (span şi tween) ocupă un loc însemnat în alimentaţie, farmacie şi cosmetică, de aceea toxicitatea lor a fost atent verificată. Toxicitatea acută (oral) este extrem de slabă. Nu se produce cumulare în organism. La om (pe voluntari) nu s-au observat tulburări digestive sau hepatotoxicitate. Totuşi, există rezerve în privinţa utilizării lor în concentraţii mai mari de 10%.

Comitetul mixt FAO/OMS admite fără rezerve aceste substanţe la om, în cantităţi pînă la 25 mg/kg. S-a atribuit tweenului capacitatea de a favoriza absorbţia intestinală a unor substanţe toxice care pătrund în alimentaţie (pesticide, benzopiren). Folosirea lor curentă în unele ţări (SUA) de peste 25 ani, pare să confirme inocuitatea lor; totuşi se fac în continuare cercetări asupra acţiunii favorizante pentru substanţele cu potenţial carcinogen.

b) <u>Agenţii de îngroşare, gelifianţii, lianţii, aglutinanţii</u> cresc consistenţa sau vîscozitatea unor alimente păstoase sau lichide, ameliorîndu-le aspectul şi dîndu-le formă (agenţi de îngroşare şi gelifianţi), sau condiţionează alimentele sub formă de pastile şi comprimate (lianţi, aglutinanţi).

Tonajul folosit în întreaga lume plasează aceşti agenţi pe primul loc printre aditivi (numai în SUA sînt consumate anual 1 1/2 milioane tone de gume naturale).

Ei pot fi clasificaţi astfel :

- <u>agenţi naturali de origină vegetală</u>: polizaharide cu structură mai mult sau mai puţin ramificată, extrase din alge (agar-agar, etc.) sau din arbuşti (guma arabica din Acacia, etc.) şi pectine rezultate din fructe;
- <u>agenţi naturali de origină animală</u>: gelatina extrasă din oase,

- agenţi semisintetici: amidon modificat (fluidificat, oxidat, acetilat, reticulat) şi esteri de celuloză (celuloză microcristalină, metil-, carboximetil- sau hidroxipropil-metilceluloză).

Din punct de vedere toxicologic, faptul că algele marine sînt mult consumate de om şi animal, iar agar-agarul a fost întrebuinţat timp de 50 ani în clinică ca laxativ, pledează pentru inocuitatea toxicologică a acestor produşi - chiar dacă experimentul pe animal nu este totdeauna concludent.

Guma arabica, ca şi alte gume numite "solubile" în apă, au fost şi sînt consumate în ţările de baştină, fie ca aliment, fie ca adjuvant în alimentaţie, fără a se semnala efecte mutagene sau alergii; metabolizarea lor nu dă naştere la produşi nocivi.

Pectinele sînt extrase din fructe şi gelatina, produsul de hidroliză a colagenului, este obţinută din oaşe, ambele fiind considerate constituenţi normali ai alimentaţiei,

In ceea ce priveşte produşii semisintetici, majoritatea amidoanelor modificate corespund produşilor normali de digestie; altele însă, ar putea acţiona ca agenţi de sensibilizare sau avea acţiune nocivă asupra grupărilor NH_2 şi SH a proteinelor. Esterii de celuloză preparaţi din celuloza de lemn sau bumbac, traversează tractul digestiv fără modificări apreciabile şi ca atare sînt inofensivi toxicologic; se poate observa un uşor efect laxativ numai la doze crescute (10% din regimul alimentar), ceea ce nu corespunde condiţiilor de folosire ca aditivi.

B. Aditivi indirecţi intenţionali (tehnologici)

Sînt indispensabili, căci se cunosc puţine produse alimentare finite care să nu-i necesite, într-una din etapele de prelucrare. Deşi prin procesele tehnologice, majoritatea acestor aditivi dispar, pot rămîne încă urme în produsul finit, care ar constitui un pericol pentru sănătate; în consecinţă, s-a limitat numărul aditivilor tehnologici la aceia care prezintă risc toxic minim şi a căror îndepărtare poate fi cît mai completă.

I. Ajustorii de pH, sînt acizi (citric, lactic, tartric, malic, clorhidric), baze (hidroxizi de Na, Ca, Mg), săruri neutre şi acide(carbonat şi bicarbonat de sodiu, fosfaţi acizi). Adausul

lor în limite bine precizate nu ridică probleme toxicologice.

II. Enzimele folosite în tehnologie sînt de origine:

- animală, de ex. labfermentul din stomacul bovideelor şi lipaza extrasă din pancreas, necesare în industria brînzeturilor, primul la hidroliza cazeinei pentru obţinerea coagulului, a doua pentru ameliorarea aromei prin hidroliza trigliceridelor şi scurtarea catenelor de acizi graşi cu apariţia substanţelor volatile aromate;
- vegetală, ca papaina din Papayer, folosită la frăgezirea cărnii din conserve sau injectarea la vite înaintea sacrificării (în SUA se utilizează anual sute de tone de papaină);
- fungică, de ex. glucozo-oxidazele, care adăugate conservelor din cutii închise, consumă oxigenul în prezenţa glucozei, evitînd degradarea oxidativă ulterioară şi deci asigurînd o bună conservare; catalaza, consumă restul de apă oxigenată (adăugată la conservarea laptelui), care ar întîrzia transformarea lui în brînză; pectinazele, mult utilizate pentru limpezirea sucurilor de fructe, etc.;
- microbiană, de ex. amilaza, folosită în patiserie, deoarece degradează amidonul la oze, iar acestea sub acţiunea drojdiei eliberează CO_2, ceea ce conferă aluatului o elasticitate deosebită, etc.

Preparatele enzimatice admise în alimentaţie trebuie să îndeplinească condiţii de puritate strict reglementate. Sînt specificate limitele admise pentru contaminaţi (metale grele, arsen, aflatoxine, alte micotoxine), microorganisme patogene (Salmonella, Pseudomonas, Coliformi), iar activitatea antibiotică trebuie să fie nulă.

III. Agenţii de clarificare şi defecare, precipită, dizolvă şi descompun substanţele care tulbură lichidele alimentare. Ei sînt:

1. Agenţi adsorbanţi insolubili (argilă, bentonită, cărbune animal şi vegetal, caolin, pămînt de infuzorii, polivinilpolipirolidonă - PVPP); ei fixează la suprafaţă coloizii şi particulele în suspensie şi permit eliminarea lor prin decantare şi

filtrare.

2. Agenţi de coprecipitare cu elementele în suspensie; se foloseşte albumina, gelatina, guma arabică, taninul, cazeina, amestec de proteine şi gume.

3. Agenţi de dizolvare a particulelor în suspensie: preparate enzimatice (amilaze, pectinaze) care hidrolizează amidonul, respectiv, pectinele, prezente în unele băuturi, pe care le tulbură.

4. Agenţi folosiţi împotriva "casării" vinului. Se ştie că folosirea în vinificaţie a aparaturii de fier îmbogăţeşte vinul în acest element; ca urmare, vinul se tulbură în contact cu aerul, prin formare de precipitat de tanat feric (vinuri roşii taninoase) sau fosfat feric (vinuri albe, sărace în tanin). Pentru corectare, se utilizează :

- agenţi complexanţi ai fierului: acid citric;
- agenţi de deferizare: tratarea cu fitat de calciu, sulfură de sodiu, cazeină, cărbune, etc. nu reduce decît în mică măsură conţinutul în fier. Singurul tratament eficace este cu ferocianură de potasiu ("colaj bleu"), dar are următoarele dezavantaje (fapt pentru care acceptarea lui a fost mult timp dezbătută):

-spoliază organismul în microelemente necesare (Cu,Zn);

- tratamentul trebuie condus cu grijă, pentru a nu rămîne un exces de fericianură în vin, care la pH acid ar hidroliza treptat, eliberînd acid cianhidric.

5. Schimbătorii de ioni; cationici, îndepărtează excesul de fier, Cu, Ca, K, etc. din vin, apă sau alte băuturi; anionici, îndepărtează acizii organici şi minerali, permiţînd desacidificarea vinurilor,etc.

IV. Agenţii de modificare a atmosferei sînt întrebuinţaţi pentru coacerea artificială a fructelor (atmosferă de 0,2% etilenă); stabilizarea vinurilor (atmosfera de gaze inerte - azot, argon, bioxid de carbon - care nu permite dezvoltarea germenilor aerobi), conservarea cremelor (atmosferă conţinînd protoxid de azot).

C. Substanțe introduse accidental (contaminanți)

Dintre contaminanți se vor trata în acest capitol numai substanțele provenite din iradiere și din contactul cu ambalajele.

I. Iradierea alimentelor poate înlocui sau limita utilizarea aditivilor alimentari. Se folosesc, în funcție de produs și efectul dorit, doze între 7000 rad și 4,5 megarad, ținîndu-se seama de faptul că sub 10 megarad, radioactivitatea indusă este inferioară radioactivității naturale a acestora. Efectele negative ale iradierii sînt :

- micșorarea valorii nutritive: aminoacizii liberi por fi dezaminați, lipidele pot suferi polimerizări și izomerizări, tiamina este distrusă, carotenul își pierde activitatea, etc.;
- apariția gustului și mirosului anormal, caracteristic iradierii, depinzînd de doză și atribuit hidrocarburilor alifatice nesaturate cu C_2-C_{10};
- formarea de substanțe toxice : la dozele folosite nu s-au pus în evidență radiotoxine specifice; totuși, sub acțiunea iradierii pot lua naștere, prin transformarea constituenților normali ai alimentelor, produși cu acțiune bactericidă sau inhibitori ai creșterii celulare. Avînd în vedere că iradierea este folosită masiv pe scară internațională, numeroase studii sînt în curs pentru evaluarea toxicității alimentelor iradiate și fixarea condițiilor în limitele de siguranță.

II. Ambalajele cu care vin în contact alimentele trebuie să îndeplinească condițiile de a nu modifica valoarea alimentară și caracterele organoleptice și a nu elibera substanțe toxice. Ambalajele clasice sînt :

1. Lemnul folosit aproape exclusiv la manipularea și păstrarea vinului și altor băuturi alcoolice, nu prezintă probleme toxicologice decît în cazul cînd a fost tratat cu antiseptice (acid salicilic, etc.) care s-ar impregna și ar trece ulterior în băuturi ;

2. Sticla, foarte apreciată pentru ușurința de curățire și inertia chimică la temperatură ordinară.

3. Metalele, în general tabla de fier cositorită prin procedeul electrolitic; trebuie să aibă conținut în plumb strict reglementat, (se cunosc numeroase cazuri de intoxicații alimentare cu Pb provenit din conserve). Alte metale (Al, Cu, Zn) prezente singure sau în aliaj în recipiente, ridică probleme toxicologice bine cunoscute (v.fasc.III).

4. Hîrtia și cartonul : deoarece produsul vine direct în contact cu fibra celulozică și cu numeroasele materiale auxiliare (lianți, coloranți, fixatori, etc.) este necesar ca acești auxiliari să fie insolubili și practic inofensivi. Ambalajele mai recente sînt :

5. Materialele plastice au luat o dezvoltare deosebită ca ambalaje, din cauza inerției chimice și a compatibilității cu majoritatea alimentelor; ele sînt mult folosite și în tehnica farmaceutică (v.cap."mase plastice").

6. Lacuri: de obicei cutia metalică este acoperită în interior cu un strat fin de lac, care protejează metalul de acțiune corosivă a acizilor din alimente și împiedică acțiunea metalului cutiei asupra unor alimente pe care le-ar degrada (modificînd culoarea fructelor, etc.) . Se folosesc fie rășini formofenolice, fie epoxifenolice, în ambele cazuri impermeabile la acizi și H_2S. Din punct de vedere toxicologic, riscul constă în urmele de solvent (deși netoxic în cantitățile infime rămase, poate conferi alimentelor gust și miros neplăcut) și în produșii incomplet polimerizați, plastifianți, stabilizanți, etc.

7. Hîrtia și cartonul impregnate cu fungicide (acid sorbic, difenil, acid propionic și sărurile sale) sau cu rășini sintetice sau ceruri, care asigură impermeabilitatea și rezistența față de solvenți și grăsimi.

Studiul toxicologic al aditivilor

A. Etapele cercetării sînt:

1. Identificarea substanței, permite stabilirea proprietăților fizico-chimice și a purității ei.

a. Proprietățile fizico-chimice dau informații asupra modului de absorbție, repartiție , metabolizare și excreție, ca

și a efectelor biologice posibile.

b. Puritatea: prezența impurităților recunoscute ca toxice, în cantități suficiente, poate duce la respingerea aditivului (în timpul păstrării se pot produce degradări cu apariția constituenților toxici); condiționarea comercială (adaus de solvenți, diluenți, material de umplutură, etc.) poate modifica potențialul toxic al substanței.

2. Proba de toxicitate acută reprezintă studiul efectelor determinate de substanță administrată în doză unică. Ea permite stabilirea dozei DL_{50} și a dozei la care substanța nu are efect nociv. Proba servește la respingerea substanțelor prea toxice și la orientarea asupra examenului toxicologic ulterior.

3. Proba de toxicitate pe termen scurt (subacută sau semicronică) reprezintă studiul efectelor provocate de substanța administrată în doze repetate pe o perioadă de 10% din viața speciei animale din experiment (90 zile la șobolan, 1 an la cîine). Ea permite observarea: modificărilor macroscopice și a dozei la care acestea apar, acțiunii cumulative posibile, variațiilor de sensibilitate specifice, naturii biologice a efectelor toxice, etc.

4. Cercetările biochimice: studiul modului de metabolizare precede proba de toxicitate pe termen lung, pentrucă pot fi evitate cercetările lungi și complicate din acea etapă, dacă se demonstrează că aditivul nu este absorbit sau că înaintea absorbției se metabolizează total în substanțe cunoscute și considerate inofensive. Se pot utiliza trasori radioactivi, permițînd decelarea cantității infime de metaboliți.

5. Proba de toxicitate pe termen lung reprezintă studiul efectelor produse de substanțe administrate în doze repetate, zilnic, pe o perioadă reprezentînd majoritatea vieții animalului (2 ani la șobolan) și pe mai multe generații ale speciei respective.

Dozele administrate depind de rezultatele obținute la probele de toxicitate acută și subacută, ca și de dozele ce pot fi absorbite de om. Se experimentează cu o doză destul de mare

pentru a observa efectele nocive (permiţînd totuşi supravieţuirea unui număr suficient de animale), cu o doză destul de mică pentru a nu da efecte toxice şi cu mai multe doze intermediare.

Proba serveşte la stabilirea dozei maxime care nu determină efecte nocive decelabile şi la evidenţierea efectelor neobservate la proba pe termen scurt. Se ştie că absorbţia repetată de doze chiar foarte mici a unor compuşi lipsiţi de toxicitate acută sau subacută poate determina efecte nocive pe termen lung. In cazul aditivilor alimentari şi farmaceutici, acest fel de toxicitate este de temut; substanţele acumulate în timp în ţesuturi pot atinge concentraţii suficiente pentru inducerea efectelor toxice.

Comparînd frecvenţa toxicităţii pe termen lung în domeniul alimentar şi farmaceutic, se observă că aceasta din urmă este mult mai rar întîlnită; faptul se explică prin aceea că medicamentele sînt ingerate pe o perioadă mult mai scurtă decît alimentele; în consecinţă aditivii admişi în alimentaţie sînt în general acceptaţi şi în farmacie.

Apariţia efectelor nocive pe termen lung este condiţionată de : a) Proprietăţile cumulative: dacă frecvenţa cu care se administrează mici doze de substanţă depăşeşte viteza de eliminare din organism, se poate atinge o concentraţie la care să apară efecte nocive. Viteza de eliminare este în funcţie şi de factori fizici şi chimici. Dintre factorii fizici care determină reţinerea substanţei în organism, un rol important joacă liposolubilitatea şi coeficientul de partaj între lipide şi lichidele apoase; astfel, substanţele liposolubile se acumulează în ţesuturile bogate în grăsimi şi invers, substanţele hidrosolubile se elimină rapid. Dintre factorii chimici, formarea de săruri sau complexe insolubile cu unii constituenţi normali contribuie la reţinerea în organism (de ex. fluorul este reţinut ca un complex fluorofosfocalcic insolubil la nivelul oaselor şi dinţilor).

b) Efecte nocive prin mecanisme indirecte: chiar dacă substanţele sînt inofensive prin ele însele, pot determina efecte

nocive prin mecanisme indirecte şi anume prin :
- modificarea resorbţiei intestinale a alimentelor: uleiurile minerale nu permit rezorbţia vitaminelor liposolubile, complexanţii împiedică rezorbţia calciului, etc.;
- alterarea principiilor alimentari esenţiali; bioxidul de sulf inactivează vit.B_1, oxidanţii distrug vitaminele A,E,C, oxidul de etilen reacţionează cu grupările funcţionale ale proteinelor, etc.; în timp, se poate produce o carenţă în aceşti principii alimentari;
- formarea de compuşi nocivi cu unele alimente: oxidul de etilen reacţionează cu clorurile minerale, cu formare de clorhidrine toxice etc.:
- perturbarea florei intestinale este caracteristică pentru antisepticei, în special antibiotice.

c) Sumarea efectelor : se referă la substanţele cancerigene; după o perioadă mai scurtă sau mai lungă de latenţă, apare cancerizarea, atunci cînd prin sumarea dozelor fracţionate s-a atins doza totală necesară.

B. Interpretarea rezultatelor: efectele obţinute în urma experimentării se grupează astfel:

1. Efecte proporţionale cu doza folosită, şi anume:

a. Creşterea ponderală a animalului: diferenţa între creşterea în greutate a lotului experimentat faţă de lotul martor poate fi datorită: efectului nociv al substanţei însăşi ; absorbţiei şi utilizării defectuoase a alimentelor la care s-a adăugat substanta de studiat; refuzării hranei de către animalele experimentate, din cauza gustului neobişnuit adus de substanţă.

b. Durata de viaţă medie a animalelor, poate fi mai scurtă în raport cu lotul martor.

c. Fertilitatea, exprimată prin numărul sarcinilor,poate fi scăzută ; se cercetează frecvenţa avorturilor şi a mortalităţii la descendenţi, ca si eventualele efecte teratogene.

d. Tulburări funcţionale ale principalelor organe şi aparate, sînt evidenţiate prin: probe biochimice simple sau mai

complexe; explorarea SNC prin teste funcționale sensibile.

e. Examen necropsic cuprinzînd aspectul macroscopic al organelor și examenul anatomo-patologic.

2. Efecte cancerigene, necesită un anumit timp,uneori destul de lung, pentru a se manifesta. Se cercetează:
- structura chimică; poate da unele indicații asupra potențialului cancerigen, fără însă a se stabili o relație sigură;
- unele teste de detecție rapidă sînt doar orientative;
- testele de producere a tumorilor în vivo sînt singurele valabile.

C. Extrapolarea rezultatelor la om. Condiția esențială cerută unui aditiv alimentar este să fie inofensiv pentru om.Ori, experimentarea pe animal nu poate decît afirma că substanța este foarte probabil inofensivă pentru om, fără însă a aduce o siguranță deplină. Desigur, experimentarea ideală ar fi pe om, dar considerente tehnice și mai ales etice o împiedică. Singura soluție rămîne deci interpolarea la om a rezultatelor obținute la animal.

Se observă în general un paralelism între doză și efect; există o doză zilnică maximă tolerabilă deasupra căreia apar efectele nocive. Ea nu se aplică ca atare la om, ci se înmulțește cu un coeficient de siguranță, ținînd seama de sensibilitatea deosebită a speciei umane și a eventualilor factori necuprinși în experiment. Acest coeficient este de obicei loo, dar poate fi majorat sau micșorat, după caracteristicile aditivului și frecvența folosirii lui în alimentație sau farmacie.

Deoarece nu există inocuitatea absolută, ci ea depinde de doză, s-au fixat, pentru protejarea sănătății consumatorului, în cazul aditivilor alimentari, doze acceptabile maxime zilnice (DJA = dose journalière admissible; ADI = acceptable daily intake), care nu trebuie depășite. Aceste doze sînt fixate:
- fără rezerve, în cazul substanțelor pentru care există date toxicologice rezultînd din studii satisfăcătoare (pe termen scurt și lung) sau pe cunoașterea biochimiei și comportării metabolice a substanței;

- sub rezervă, în cazul unor exigențe alimentare particulare ;
- provizorii, în cazul substanțelor pentru care nu exstă date demonstrînd în mod absolut inocuitatea lor și care necesită o documentăție suprimentară.

Toate trei categoriile pot fi reexaminate periodic, dacă apar date noi.

Toxicologie analitică

Pirocarbonatul de etil (PCE)

Extragere: PCE este extras cu un amestec de pentan și eter etilic.

Identificare: faza organică este tratată cu 4-aminoazo-benzen și acid acetic glacial; se dezvoltă o culoare portocalie.

Dozare:

1. Colorimetric - reacția de mai sus se pretează la colorimetrare, la 45o nm (sensibilitate o,5 mg/litru);

2. Titrimetric: se tratează PCE cu un exces de izobutil-amină; excesul se retritează cu HCl în prezență de albastru de bromfenol.

3. Spectrofotometric în u.v.: PCE în soluție apoasă sau hidroalcoolică prezintă o absorbție maximă la 198 nm (sensibilitatea 2o mg/litru).

4. Cromatografie în fază gazoasă: sensibilitatea 1,5-2 mg/litru.

Difenilul (difilul)

Extragere: se extrage cu solvenți organici

Identificare și dozare: reziduul de la extragere este supus la nitrare cu amestec sulfonitric; tetranitro-difenilul rezultat este extras din amestecul sulfonitric după alcalinizare cu metil-etil-cetonă; soluția cetonică tratată cu hidroxid 3o% dezvoltă, după 1o min. o culoare roșie-violacee, spectrofotometrabilă la 55o nm. Reacția este interferată de hidrocarburile aromatice.

Galații

Extragere: galatul de propil se izolează prin extrac-

ţie apoasă. Galaţii superiori se izolează prin extracţie cu metanol absolut din substanţele grase dizolvate în ligroină.

Identificare :

1. Reacţii comune antioxidanţilor: a) reacţia Emmeri-Engel ; antioxidanţii reduc ionul feric din clorura ferică, care reacţionează astfel cu 2-2'dipiridil, dînd o culoare portocalie; b) antioxidanţii dau culoare albastră (albastru de Prusia) cu soluţia de sulfat feric şi fericianură de potasiu.

2. Reacţii specifce galaţilor: a) galaţii dau cu ionul feros (în special tartrat feros) în soluţie tamponată cu acetat de sodiu, cu culoare violacee; b) în mediu amoniacal, culoarea este roşietică.

Dozare: Reacţiile de mai sus se pretează şi la dozare.

Butil-terţiar-hidroxianisolul (BHA) şi dibutil-terţiar-hidroxitoluenul (BHT).

Extragere: BHA este extras cu etanol 70% din substanţa grasă dizolvată în ligroină (pf. 90-120^{o}); BHT este izolat prin antrenare cu vapori de apă sau prin separare pe o coloană cromatografică de gel de silice acid, din care BHT este eluat cu ciclohexan.

Identificare:

1. Reacţii comune antioxidanţilor (ca la galaţi);

2. Reacţii specifice BHA şi BHT: a) BHA cu 2-6 diclorchinon-clorimidă în tampon de borax, dă o culoare albastră (albastru de indofenol); un exces de reactiv virează culoarea în albastru-verde ; b) BHT, după cuplare cu dianisidina dă o culoare roz specifică.

Dozare:

1. Reacţiile de identificare se pretează şi la dozare;

2. Spectrofotometrie în u.v.: maxime la 292 nm pentru BHA şi278 nm pentru BHT.

Izopropil-fenil-carbamat (IPC) şi clorizopropil-fenil-carbamat (CIPC).

Extragere: IPC şi CIPC sînt extraşi cu eter de petrol sau dicloretilenă.

Identificare şi dozare: reziduul de la extragere este supus hidrolizei alcaline prin fierbere, cînd se separă anilina (sau cloranilina). Aceasta se identifică şi dozează prin : a) reacţia cu hipoclorit şi fenol (reacţia indofenolului), cînd se obţine culoare albastră, fotometrabilă la 65o nm. b) diazotare şi cuplare cu N-naftil-etilen-diamină ; se observă culoare roz-roşie, fotometrabilă la 54o nm.

Zaharina

Extragere: zaharina se extrage cu etanol

Identificare a) reziduul de la extragere se încălzeşte cu exces de rezorcinol în acid sulfuric pînă aproape de fierbere, cînd se obţine o culoare verde; se răceşte soluţia, se diluează, se alcalinizează cu NaOH : apare fluorescenţă verde; b) se fierbe cu KOH 1/2 de minut; după răcire se reia cu apă şi se aduce la pH 4-5 ; în soluţie se identifică acidul salicilic format.

Dozare:

1. Spectrofotometrie în u.v.: zaharina prezintă maxime la 234 şi 268 nm, în soluţie o,o N NaOH; zaharina sodică, în soluţie apoasă, are maximum la 267 nm.

2. Spectrofotometrie în i.r.: A=1334 şi 17o5; B=117o.

Ciclamatul

A/ Ciclamatul ca atare: 1, spectrofotometric: ciclamatul este hidrolizat în mediu de HCl şi în prezenţa perhidrolului, cînd trece în ciclohexilamină. Aceasta se extrage din soluţia cu cloroform, stratul cloroformic este tratat cu o soluţie alcoolică de chininhidronă şi spectrofotometrat la 355 nm după 2 ore; 2. cromatografic: ciclohexilamina obţinută ca mai sus poate fi dozată şi prin cromatografie în fază gazoasă.

B/ Ciclohexilamina: 1. spectrofotometric: ciclohexilamina eliminată în urină ca metabolit al ciclamatului este extrasă cu cloroform şi dozată colorimetric cu reacţia cu chinhidronă; 2. cromatografic (pe hîrtie sau în strat subţire): urina se supune cromatografierii; ciclohexilamina este revelată cu soluţie de chinhidronă.

Coloranţi organici

1. Identificare rapidă:

a) examen direct în lumina naturală şi în lumina Wood;

b) urmărirea virajelor soluţiilor apoase la pH acid, neutru şi alcalin ;

c) influenţa acizilor şi bazelor concentrate ;

d) urmărirea puterii tinctoriale în mediu acid şi neutru, pe diferite fibre (bumbac, lînă, mătase);

e) stabilirea curbei spectrofotometrice în u.v. şi vizibil.

2. Metoda spectrofotometrică: a) stabilirea spectrului de absorbţie în u.v. şi vizibil ; b) determinarea coeficientului de extincţie specifică la punctul de absorbţie maximă.

3. Metode cromatografice (pe hîrtie şi în strat subţire), cu identificarea prin studierea în lumina Wood sau developare cu reactivi specifici.

Tiabenzadolul

Identificare prin cromatografie: se cromatografiază produsul pe o placă fluorescentă; prezenţa tiabenzadolului este evidenţiată printr-un spot negru.

Dozare: spectrofotometrie în u.v. şi soluţie de acetat de etil sau HCl o,1 N; tiabenzadolul prezintă maxime la 3o2-3o4 nm.

Acidul sorbic

Identificare

1. Reacţii de culoare: a) cu beta-naftol se obţine o culoare roşie extractibilă cu etanol; b) cu rezorcină în mediu de acid sulfuric conc. dă un produs de condensare, care în mediu alcalin prezintă o culoare galben-citric; c) cu 2-metilmercaptobenztiazol-p.etiltoluen sulfonat, dă o culoare verde; d) bicromatul în mediu acid oxidează acidul sorbic în acroleină şi dialdehidă malonică; produşii de oxidare dau o culoare roşie intensă cu acid tiobarbituric.

Dozare

1. Reacţiile colorimetrice se pretează la dozare:

2. Oxidometric (bromometric): acidul sorbic izolat prin antrenare cu vapori de apă este oxidat cu amestec bromat-bromură în mediu sulfuric, iar excesul de brom se dozează iodometric.

3. Spectrofotometric în u.v. în mediu acid, maxime la 255-257 nm, iar în mediu alcalin, la 254 nm.

MASE PLASTICE

Istoric

Prima masă plastică artificială obţinută prin tratarea chimică a unei macromolecule naturale - celuloza - a fost celuloidul, fabricat la începutul secolului XIX, din necesitatea de a înlocui fildeşul, material preţios. Tot o macromoleculă naturală - cazeina-stă la baza galalitului, masă plastică artificială apărută la sfîrşitul sec.XIX.

Bachelita este prima masă plastică cu adevărat sintetică, constituită din două molecule simple : fenolul şi formaldehida (1909, Baekeland). De fapt reacţia de condensare dintre formaldehidă şi fenol era cunoscută încă din 1872 de Baeyer. Meritul lui Baekeland este de a fi stabilit condiţiile de reacţie în care ia naştere un material asemănător răşinilor naturale.

După descoperirea bachelitei, numărul polimerilor sintetici a crescut considerabil. Paralel s-a încercat explicarea structurii lor. Termenul de"polimer" a fost folosit pentru prima dată de Berzelius (1833), înţelegînd prezenţa de atomi identici, în aceleaşi proporţii în compuşi cu greutate moleculară diferită. Dintre teoriile secolului trecut, cea mai importantă a fost teoria micelară,după care polimerii ar avea structură coloidală micelară. Ea a fost infirmată în 1920 de Staudinger, care a elaborat teoria macromoleculară şi a introdus acest termen în chimia organică. Tot el a recunoscut asemănarea dintre macromoleculele sintetice şi cele organice.

Cunoaşterea structurii a permis punerea la punct a procedeelor de sinteză şi anume polimerizarea propriu zisă (1910, şcoala sovietică) şi policondensarea (1930, Carothers). In fine, în 1955, Ziegler şi Natta reuşesc să prepare polimerii cu structură regulată, ce stau la baza cauciucului sintetic modern, ca şi a polietilenelor.

Avalanşa de materiale macromoleculare pe plan mondial se explică în primul rînd prin economicitatea lor, fiindcă au

la bază chimizarea cărbunelui, dar mai ales a petrolului și gazelor naturale, ca și valorificarea altor resurse naturale ieftine; în al doilea rînd, prin varietatea întrebuințării lor, căci servesc ca înlocuitori ai produselor naturale, ca materiale auxiliare sau ca materiale de neînlocuit.

Ponderea materialelor plastice în consumul mondial a crescut în ultimii 2o de ani, de la 3 la 15% și în același timp, ponderea materialelor feroase a scăzut de la 9o la 8o%, iar a materialelor neferoase, de la 7 la 5%. Se prevede în viitorii 1o-15 ani că producția macromoleculelor va atinge pe plan mondial valoarea producției de oțel.

Definiții, clasificări

Macromoleculele din compoziția materialelor plastice își ...oresc existența forțelor de coeziune intraatomice (covalente homeopolare) și intramoleculare (punți de hidrogen, atracții polare, forțe van der Vaals).

Macromoleculele sînt clasificate după structură în: molecule cu structură liniară (monodimensionale), lamelară bidimensionale) și reticulară (tridimensională), după cum catenele se desfășoară pe una, două sau trei direcții spațiale.

Prin mase plastice se înțeleg compușii organici (excepțional anorganici: siliconii) macromoleculari obținuți fie prin prelucrarea chimică a unor compuși macromoleculari naturali, fie prin unirea mai multor compuși cu moleculă mică, în macromolecule sintetice.

Diversitatea maselor plastice nu a permis o clasificare riguroasă; de aceea se utilizează clasificări bazate pe diferite criterii.

După proveniență, masele plastice se divid în:

- mase plastice artificiale, rezultate din tratarea chimică a unor produși ce se găsesc în natură sub formă polimerizată, ca: celuloza, cazeina, latexul cauciucului ;
- mase plastice sintetice, obținute în întregime prin sinteză, plecînd de la monomeri.

După principalele proprietăți, grupul de materiale denumite

mase plastice se clasifică în patru categorii :
- mase plastice propriu zise ;
- elastomeri, reprezentați de cauciuc (natural și sintetic), cu proprietatea de a fi elastice înainte de vulcanizare și a deveni plastice și muiabile după vulcanizare;
- fibre, care la rîndul lor sînt artificiale și sintetice;
- rășini sintetice, materiale cu structură amorfă, alcătuite din molecule mari, complexe, de dimensiuni inegale.

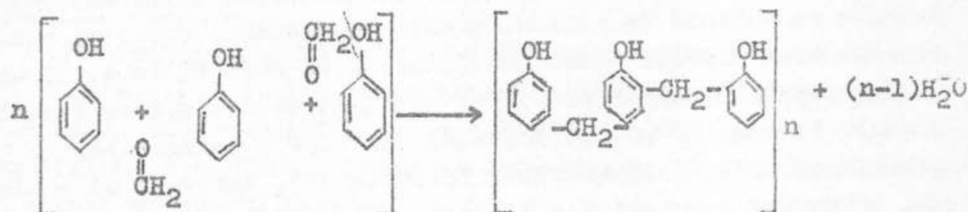
După modalitatea de sinteză a macromoleculei, se deosebesc: produși de polimerizare, de policondensare și poliaducte.

1. Produșii de polimerizare rezultă din polimerizarea unor monomeri identici (homeopolimerizare) sau diferiți (heteropolimerizare sau copolimerizare); de ex. etilena trece în polietilenă, prin unirea moleculelor "cap la coadă":



$$n\left[H_2C = CH_2\right] \longrightarrow \left[-H_2C - CH_2-\right]_n$$

2. Produșii de policondensare rezultă din condensarea unor monomeri cu eliminare de apă (sau hidracid, alcool, etc.); de ex: fenolul și formaldehida dau un tip de bachelită:



Ei se clasifică în :

a) fenoplaste: produși de condensare ai formaldehidei (sau furfuralului) cu substanțe fenolice (fenol, crezoli, xiloli, rezorcină, etc.);

b) aminoplaste : produși de condensare între acizi policarboxilici (adipic, maleic, fumaric, ftalic, tereftalic) cu alcooli nesaturați (alilic, etc.).

3. Poliaductele rezultă din policondensare și poliadiție. Ele se clasifică în :

a) <u>poliamide</u>: nylon, relon ;
b) <u>poliuretani</u> : din izocianati şi polialcooli, diamine, etc.;
c) <u>răşini epoxi</u>, avînd la bază epiclorhidrina.

<u>Riscul toxic</u>

Riscul toxic este prezent la: fabricarea macromoleculelor; prelucrarea macromoleculelor; întrebuinţarea maselor plastice.

A. <u>Fabricarea macromoleculelor</u>

I. <u>Macromolecule artificiale</u>

Materia primă (monomerii) şi produsele finite (polimerii) sînt în general lipsite de toxicitate. In schimb, adjuvanţii folosiţi în procesul de producţie pot constitui un risc toxic. Majoritatea acestora au fost descrise (fasc.II,III), încît vor fi numai amintite.

1. Fabricarea <u>fibrelor de mătase artificială</u> din celuloză:

- procedeul <u>viscoză</u> comportă următoarele operaţiuni: celuloza este tratată cu hidroxid de sodiu pentru obţinerea alcali-celulozei; aceasta este trecută în xantat de celuloză (viscoză) prin tratare cu sulfură de carbon; urmează coagularea viscozei prin introducerea firelor rezultate la trecerea prin filieră, direct în baia de acid sulfuric. Riscul major îi reprezintă sulfocarbonismul, la care se adaugă acţiunea caustică a aerosolilor de acizi, generînd "conjunctivita filatorului", agravată de acţiunea iritativă cumulativă a hidrogenului sulfurat şi a sulfurii de carbon. Pot apărea de asemenea leziuni cutanate (localizate la mîini), datorită acizilor şi bazelor;
- <u>procedeul cuproamoniacal</u> : riscul îl constituie amoniacul, clorul, sulful (fenomene iritative).

2. Fabricarea nitrocelulozei pentru <u>filme şi lacuri</u>: agentul nociv sînt vaporii nitroşi, rezultaţi din reacţie şi din descompunerea spontană a compuşilor incomplet nitraţi. La transformarea nitrocelulozei prin tratare cu camfor se obţine <u>celuloidul</u>, necesar fabricării filmelor; prin supraîncălzirea acestor produse, celuloidul se descompune fără să ardă, eliberînd oxizi

de azot, oxid de carbon, acid cianhidric şi vapori de camfor, cu acţiune iritantă, Altă întrebuinţare a nitro-sau acetilcelulozei este fabricarea de lacuri, obţinute prin dizolvarea materiei prime în solvenţi organici (acetat de etil şi butil, butanol, acetonă, hidrocarburi aromatice) care constituie riscul specific.

3. La obţinerea galalitului din cazeină şi formaldehidă, toxicul profesional este formaldehida.

4. La clorurarea naftalenului şi difenililor pentru prepararea răşinilor, mult întrebuinţate ca izolatori în industria electrotehnică, se degaje cantităţi mari de clor, ca şi vapori de materie primă.

II. Macromolecule sintetice

Pot avea toxicitate potenţială monomerii, polimerii si adjuvanţii.

1. Polimerii nu sînt în general toxici, pentru că au o moleculă mare, inertă din punct de vedere chimic şi fiziologic (neabsorbabilă prin piele sau mucoase). In plus, organismul nu este capabil să îi degradeze în monomerii constituenţi, neavînd enzimele necesare.

Toxicitatea macromoleculelor nu provine în general din ele însele, ci din eliberarea monomerilor toxici (adesea polimerizarea nu este completă) sau a diferiţilor adjuvanţi, sau a degradării prin căldură, lumină şi oxidare, cu punerea în libertate a uner substanţe toxice.

Totuşi unii polimeri sînt activi toxicologic, de ex. răşinile epoxidice, datorită grupărilor epoxi. Răşinile epoxidice sînt obţinute prin esterificarea epiclorhidrinei cu rezorcina (răşini rezorcinice) sau a difenilolpropanului (răşini dianice). Ele au acţiune iritantă şi sensibilizantă asupra tegumentelor, atît la contact direct, cît şi la expunere la vapori (în timpul preparării). S-a constatat că efectul de sensibilizare cutanată este cu atît mai intens, cu cît "conţinutul epoxi" dintr-o răşină este mai mare, deci catena dintre două grupări epoxi este mai mică. Faptul denotă că însăşi gruparea epoxi este

sensibilizantă și nu substanțele adăugate pentru a mări viscozitatea ("întăritorii"), reprezentați de amine, acizi dicarboxilici și anhidridele lor.

2. Monomerii cu acțiune toxică folosiți la polimerizare sînt în special următorii:

- clorura de vinil, toxic nervos central, se absoarbe pe cale respiratorie și transcutanată. Intoxicația acută se manifestă prin fenomene de narcoză, cu paralizie centrală respiratorie; dă naștere și la manifestări digestive și cutanate (alergice);
- stirenul este iritant și deprimant al S.N.C.;
- butadiena, folosită în procedeele mai vechi de fabricare a cauciucului, este narcotică, anestezică și iritantă;
- clorbutadiena (cloroprenul) întrebuințată la fabricarea cauciucului neopren, este narcotică în intoxicația acută, iar în intoxicația cronică se observă astenie și iritabilitate. Dimerul ciclic provoacă alopecie;
- izoprenul, materia primă de la fabricarea cauciucului modern, are acțiune iritantă și narcotică ;
- derivații acrilici (acizii acrilic, metacrilic, cloracrilic și esterii lor) servind la prepararea poliacrilaților, sînt iritanți (în special acidul metacrilic și esterul său metilic care are o agresivitate asemănătoare cu a iperitei);
- acrilonitrilul pătrunde pe cale respiratorie și transcutanată. Este un toxic electiv al sistemului nervos central și periferic, așa cum o dovedește simptomatologia :

- tremurături, convulsii epileptiforme, paralizie, modificarea precoce a EEG, arată atingerea centrilor nervoși superiori;

- tulburări respiratori, colaps cardiovascular, denotă afectarea centrilor bulbari ;

- acțiunea pe intestinul izolat și sensibilitatea cordului la excitația centrifugă a pneumogastricului dovedesc atingerea ganglionilor vegetativi ai acestor organe.

Acrilonitrilul este și iritant puternic al mucoaselor.

Cercetări mai recente infirmă teoria, după care toxicitatea acrilonitrilului s-ar datora eliberării de ioni CN^-.

Intr-adevăr, in vitro molecula nu eliberează CN^-, iar în organism, cantitatea de CN^- pusă în libertate nu este suficientă pentru a produce o intoxicație cianhidrică. De altfel, atît simptomatologia (dominată de tulburări nervoase și nu anoxice), cît și ineficiența tratamentului cu anticianuri, confirmă ipoteza că acrilonitrilul ar acționa printr-un mecanism toxic diferit de al CN^-, dar încă neelucidat;

- tetrafluoretilena (CF_2=CF_2) este folosită la prepararea teflonului (PTFE), compus cu o mare rezistență chimică și termică (între - 100° și + 250°) întrebuințat în industria de turboreactoare, echipamente radar, televiziune, etc.

Monomerii folosiți la policondensare sînt mai puțin variați.

La fenoplaste și aminoplaste riscul comun îl constituie formaldehida. La fenoplaste intervine și acțiunea nocivă a compușilor fenolici, iar la aminoplaste, toxicitatea derivaților aminici.

La poliesteri, noxa profesională se datorește acizilor policarboxilici și alcoolilor nesaturați, și constă în special în acțiunea iritantă.

Monomerii utilizați la fabricarea poliaductelor au o deosebită importanță toxicologică.

Dintre poliamide fac parte fibrele nylon și relon. Nylonul se prepară prin condensarea acidului adipic cu hexametilendiamina, iar relonul din acid adipic și epsilon-caprolactama. La sinteza lor, pe lîngă monomeri, ia parte și difenilul (difilul), transportor de căldură. Caprolactama este iritant respirator, tegumentar și toxic general; ea usucă și degresează tegumentele, în special la temperatură înaltă și umiditate. Hexametilendiamina provoacă tulburări hepatice și digestive, ca și dermatite. Vaporii de difenil irită mucoasele și determină tulburări sanguine, respiratorii și nervoase.

La sinteza poliuretanilor, monomerii toxici sînt izocianații si diaminele. Izocianații sînt lichide iritante, care se descompun ușor la căldură și în prezența apei, cu eliberare

de radical izocian, foarte toxic, în special pentru căile respiratorii.

Răşinile epoxi au la bază epiclorhidrina; inhalată în cantităţi mici este iritantă, în cantităţi mari este narcotică; ingerată, este nefrotoxică; pentru piele şi mucoase este caustică.

3. Adjuvanţii sînt substanţe adăugate în scopul obţinerii calităţilor speciale ale polimerilor. Ei sînt: adjuvanţii de polimerizare: plastifieanţii; pigmenţii şi colorgnţii; conservanţii; solvenţii; lubrefianţii; materiale de umplutură.

a) Adjuvanţii de polimerizare sînt :

- iniţiatorii, reprezentaţi de peroxizi organici ;
- catalizatorii, sulfatul de mercur şi plumbtetraetilul, cu toxicitate bine cunoscută; peroxidul de benzoil, substanţă inflamabilă chiar prin simplu şoc, iritant respirator şi ocular ; clorura de aluminiu, care produce bronşită spastică şi întîrzie cicatrizarea rănilor;
- acceleratorii sînt folosiţi la vulcanizarea cauciucului. Sînt derivaţi sulfuroşi sau aminaţi. Derivaţii sulfuroşi sînt iritanţi şi pot fi toxici prin compuşii de descompunere, ca CS_2, piperidină, plumb. Derivaţii aminaţi sînt diarilguanidina (iritant şi generator de melanoză) şi hexametilentetramina (sensibilizant);
- inhibitorii reacţiilor de polimerizare sînt acizi, baze şi oxizi metalici.

b) Plastifianţii sînt lichide puţin volatile sau solide cu punct de topire scăzut, care prin uscare rămîn fixaţi pe masa plastică conferindu-i elasticitatea dorită. Ei dau deci polimerului -dur şi adesea casant - plasticitate şi flexibilitate, scăzînd în acelaşi timp limita de congelare. Plastifianţii sînt consideraţi semisolvenţi ("solvenţi grei") care se inseră printre molecule sau se adiţionează la grupările active ale acestora, slăbind legăturile dintre macromolecule şi permiţînd alunecarea unora peste altele. Primul plastifiant cunoscut în istoria maselor plastice a fost camforul, introdus în celuloid. Ulterior s-au căutat plastifianţi potriviţi fiecărui fel de material plastic, astfel încît în prezent există peste 20.000 de plastifianţi, cu

cele mai variate structuri chimice. Ei formează pînă la 60% din greutatea totală ; din cauza incorporării în mare cantitate, unii plastifianţi pot migra și se pot dizolva în produsul cu care vin în contact, de ex.; glicerolul și glicolii sînt solubili în apă și soluţii apoase ; unii esteri ftalici sînt solubili în soluţii alcoolice; alţi plastifianţi sînt solubili în grăsimi și uleiuri. In plus, plastifianţii pot antrena alţi adjuvanţi din materialul plastic. Au importanţă toxicologică următorii plastifianţi:

- esterii fosforici produc intoxicaţie prin acţiune colinergică; astfel ortotricrezilfosfatul (TOCP), deși un plastifiant foarte bun, nu este admis din cauza intoxicaţiilor la care a dat naștere. De fapt, nici un ester fosforic nu este autorizat, deși unii prezintă toxicitate foarte slabă (de ex. fosfatul de propilenglicol);
- esterii ftalici (dibutil, dioctil, dinonil) sînt iritanţi:
- derivaţii aromatici cloruraţi : clornaftalenul provoacă acnee, iar difenilcloruraţii sînt toxici hepatici ;
- glicolii: singurul toxic este etilenglicolul, deoarece se metabolizează parţial ca acid oxalic ;
- uleiuri antracenice sînt iritante prin compușii fenolici, putînd da acnee și arsuri, iar prin componenţii fluorescenţi dau sensibilizare fotochimică.

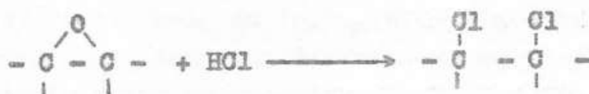
In afară de acești plastifianţi denumiţi "externi", se mai folosesc, pentru ameliorarea consistenţei stabilităţii termice, etc. și plastifianţii "interni", prin polimerizare mixtă; unele materiale plastice, ca derivaţii celulozici, nu permit însă adausul plastifianţilor interni.

c) Coloranţii și pigmenţii; coloranţii sînt substanţe organice (azoice) netoxice ; pigmenţii, săruri sau oxizi minerali (Fe, Pb, Zn, Cr, As) cu toxicitatea specifică, sînt totuși permiși din cauza insolubilităţii lor.

d) Conservanţii au rolul de a împiedica degradarea macromoleculelor. Dintre acestea fac parte :

- antioxidanţii nu permit autooxidarea moleculelor și deci îmbătrînirea produsului. Sînt fenoli (fenil-beta-naftilamina), amine

(diamine etilenice) şi aminofenoli. In general sînt extraşi din masa plastică de soluţiile alcoolice, nu şi de cele apoase;
- stabilizatorii sînt adăugaţi fie în cursul fabricaţiei, fie ulterior la tratarea termoplastică ; au rolul de a împiedica pierderea moleculelor de hidracizi sub acţiunea luminii şi căldurii. Sînt săruri metalice (Ba,Sr,Li,Cd,Pb) cu acizi graşi superiori; săruri minerale bazice; compuşi organometalici (de staniu); compuşi organici (de stiren, fenol, etc.); oxizi interni, etc. Fixarea hidracizilor se realizează astfel :



stabilizatorii pentru masele plastice destinate sectorului alimentar sau medico-farmaceutic trebuie selecţionaţi cu grije, pentru a fi lipsiţi de toxicitate;
- ignifugele sînt fosfaţi organici, avînd şi rol plastic;
- fungicidele sînt adăugate în special maselor plastice destinate regiunilor tropicale; sînt săruri de Hg, Cu, derivaţi fenolici, etc.

e) Solvenţii organici (hidrocarburi clorurate,alcooli, esteri, cetone, derivaţi de petrol şi gudron) sînt folosite pentru favorizarea distribuirii răşinii pe suport şi a plastifiantului în masă; pot avea acţiune narcotică, iritantă şi sensibilizantă.

f) Lubrefianţii sînt utilizaţi pentru a uşura operaţiile de turnare şi extrudere. Ei pot migra din produsul finit, venind astfel în contact cu produsele alimentare sau pot antrena la suprafaţă alţi adjuvanţi. Sînt consideraţi inofensivi pentru ambalaje alimentare: oleaţii, stearaţii şi palmitaţii de Al, Ca, Mg, Zn, ca şi parafina, ceara sintetică şi unele gume vegetale.

g) Materialele de umplutură întrebuinţate în prezent sînt inerte: celuloză, tăriţe de lemn, bumbac, fibre diverse.

B. Prelucrarea macromoleculelor

Macromoleculele (solide, vîscoase sau lichide) sînt prelucrate pentru a forma pulberi, răşini, dispersii, emulsii.

Riscul este prezent la :

- măcinare şi pulverizare, cînd rezultă pulberi care se depozitează pe mucoase dînd iritaţii ("rezinoze") sau pe tegumente (dermatite);
- încălzirea (termică sau mecanică) rezultată din unele procese de prelucrare, favorizează eliberarea unor compuşi toxici, spre deosebire de macromoleculele din care au rezultat. Astfel de operaţii sînt :
  - prelucrarea la cald: mulare,decupare,etc;
  - încălzirea în cursul folosirii uneltelor "rapide" (polizare);
  - oxisudura tolelor acoperite cu vopsele pe bază de răşini.

In afară de prelucrare, masele plastice pot suferi descompunere termică în caz de incendii şi accidente (la Cleveland, în 1929, arderea unui stoc de filme radiografice dintr-o clinică a ocazionat moartea a 12o persoane, prin vapori nitroşi şi oxid de carbon ; în SUA, în 1964, 39 pasageri de la bordul unui avion au prezentat "febra fumului de polimeri" din cauza unui izolant impregnat din eroare cu politetrafluoretilenă; recent, în 1973, incendii produse în cala unui vapor în construcţie izolată cu material plastic şi într-o uzină de prelucrarea maselor plastice au ocazionat victime prin asfixie).

Riscul toxic la descompunerea termică depinde de natura produşilor, temperatură şi concentraţia de oxigen. Astfel:

- polietilena, prin ardere dă, ca orice hidrocarbură, apă şi CO_2 sau CO (în spaţii închise) ;

- policlorura de vinil expusă la aprox.2oo° se descompune ca hidrocarburile clorurate, eliberînd HCl şi mici cantităţi de fosgen;

- poliuretanul produce, sub acţiunea căldurii, fum toxic, iritant al mucoaselor;

- politetrafluoretilenă, foarte stabilă la agenţi chimici şi în limite largi de temperatură, se descompune totuşi peste 23o-25o°, compuşii depinzînd de temperatură şi cantitatea

de oxigen: la 25o^{0} în absența oxigenului, se degaje monomerul (tetrafluoretilena) în proporție de 95% din produșii eliminați; în prezența aerului, se formează HCl și mici cantități de monomer, octofluorciclobutan si hexafluorpropilen. La 38o^{0} apare perfluorizobutilen, gaz extrem de toxic (CL_{50} la șobolan 1 ppm pentru 2 ore de expunere), dînd o intoxicație asemănătoare HF. La om, agresivitatea produșilor rezultați din descompunerea termică a teflonului se manifestă sub forma sindromului denumit "febra fumului de polimeri" (asemănător "febrei turnătorilor"): după un timp de latență apare jenă respiratorie, febră și frisoane; după 48 ore, simptomele dispar fără tratament și fără sechele ;

- <u>dizolvarea</u> unor rășini în solvenți determină degajarea vaporilor, putînd da fenomene toxice și/sau alergice;
- <u>vopsirea cu "pistolul"</u> ocazionează muncitorului inhalarea particulelor toxice fin dispersate.

C. <u>Intrebuințarea maselor plastice</u>

Controlul toxicității maselor plastice este necesar atunci cînd ele sînt folosite în sectorul alimentar sau medico-farmaceutic.

In sectorul <u>alimentar</u> masele plastice sînt utilizate ca : ambalaje (recipiente, folii, pelicule); ustensile casnice (pahare, farfurii, închizători de sticle); lacuri pentru interiorul cutiilor de conserve; conducte de apă, etc,. Tot în această grupă trebuie incluse jucăriile din material plastic, care pot elibera substanțe toxice și pe care copiii obișnuiesc să le țină în gură.

In sectorul <u>medico-farmaceutic</u> masele plastice servesc: în farmacie (ambalaje pentru medicamente, preparare de siringi și alte materiale tehnico-sanitare); în medicină internă (succedanee de plasmă anticoagulante, schimbători de ioni, vehicule retard); în stomatologie (proteze dentare - din metacrilați și polietilenă); în chirurgie (proteze chirurgicale și la acoperirea plăgilor cu alginat de sodiu, hidrat de celuloză, etc.); în neurochirurgie (polietilena poate înlocui dura-mater).

Pericolul toxic poate fi datorit :

- resturilor de monomeri toxici rămaşi în polimer ;
- cedării de adjuvanţi, în special plastifianţi;
- degradării macromoleculei cu eliberare de produşi toxici ;
- reacţiei chimice dintre componentele alimentului (medicamentului) şi materialul plastic ;
- dizolvării în alimente sau medicamente a unor compuşi toxici ai masei plastice.

In toate aceste cazuri, cedarea componentelor toxice se poate face pe următoarele căi :

- migrarea sau exudarea moleculelor mici din masa materialului plastic în aliment (medicament);
- dizolvare sau reacţie chimică în (sau cu un) component al alimentului (grăsimi, alcooli, acizi).

Prevenirea intoxicaţiilor

Pentru prevenirea intoxicaţiilor profesionale în industria maselor plastice se impun următoarele măsuri de prevenire:

- măsuri tehnice: lupta împotriva pulberilor prin etanşeizarea instalaţiilor şi ventilaţie corespunzătoare; granularea unor materiale pulverulente; măsuri severe împotriva incendiilor; portul echipamentului de protecţie şi aplicarea unguentelor şi soluţiilor protectoare ale tegumentelor, dacă este necesar;
- măsuri medicale: controlul medical la angajare şi controlul medical periodic.

Expertiza toxicologică

Pentru rezolvarea problemelor toxicologice ridicate de masele plastice, se poate proceda în două moduri :

- acceptarea numai a polimerilor înalţi, ai căror monomeri şi adjuvanţi sînt lipsiţi de toxicitate. Se examinează individual constituenţii şi nu se permit decît acei a căror inocuitate a fost demonstrată prin probe toxicologice repetate. Dacă majoritatea monomerilor au o slabă toxicitate per os, iar polimerii sînt stabili, în schimb adjuvanţii, tot mai numeroşi, trebuie experimentaţi după criterii bine definite ;

- limitarea cantităților de substanțe cedate, astfel încît dozele să fie inofensive, chiar dacă substanțele sînt toxice. In acest caz se trece la expertiza toxicologică, prevăzută de legislația sanitară din lumea întreagă și care cuprinde următoarele examene: examen organoleptic ; analiza produsului ca atare; analiza extractului apos și acetic.

1. Examenul organoleptic: se cercetează:
- aspectul, strălucirea sau matitatea, culoarea prin transparență sau reflexie, forma ;
- mirosul (trebuie să fie absent) atît a recipientului, cît și a produsului menținut în el o perioadă de timp ;
- caracteristicele tehnice, privind rezistența la întindere, examenul auditiv la mototolirea foliei și alunecarea degetului pe folie.

2. Analiza produsului ca atare, cuprinde:
- examenul în lumină ultravioletă;
- determinarea monomerilor si adjuvanților prin extragere cu solvenți organici adecvați ;
- determinarea substanțelor volatile;
- determinarea capacității de absorbție a apei.

3. Analiza extractului apos și acetic: se extrag substanțele toxice din materialul plastic în : apă distilată (timp de 2 zile); acid acetic 3% încălzit la 60^{0} (timp de o oră). Foliile se mărunțesc (anumită greutate sau suprafață) și se introduc într-un volum determinat de lichide; în cazul recipientelor, se mențin în ele lichidele respective.

Pe extractele apoase și acetice se execută următoarele determinări:

a) examen organoleptic: se compară culoarea și aspectul lichidului de extracție sau a recipientului golit, cu a probelor martor;

b) analiza chimică în extractul apos: determinarea consumului de permanganat după metoda Kubel-Tiemann;

c) analiza chimică în extractul acetic: se identifică și se dozează metalele grele (Pb,Hg,Cd,Bi,Zn) prin microreacții

colorimetrice sau cristalografice;

d) analiza chimică a extractului apos și acetic, cuprinde:

- determinarea reziduului total, organic și mineral ;
- determinarea cenușii și substanțelor volatile ;
- depistarea compușilor cu duble legături (monomeri) în cazul polietilenei ; prin consumul de permanganat în mediu alcalin;
- depistarea eliberării de coloranți.

e) cercetarea tricrezilfosfatului: se extrage plastifiantul din masa plastică cu eter și se evaporă. Reziduul se reia cu eter monoetilglicolic. Soluția se supune la hidroliză alcalină, cînd crezolul trece sub formă de crezolat alcalin, iar fosfatul sub formă de sare alcalină. Se îndepărtează eterul monoetilglicolic și se extrage lichidul cu eter, pentru îndepărtarea substanțelor extrase inițial din masa plastică, capabile să interfereze în reacția de culoare. După acidulare cu acid sulfuric 50%, crezolul eliberat se extrage cu eter ;

- stratul eteric este tratat cu benzaldehidă și acid sulfuric 50%, cînd apare culoarea roșie-sînge, trecînd prin alcalinizare în albastru-violet;
- stratul apos servește la identificarea și dozarea ionului fosfat.

De fapt, este greu de dovedit că un ambalaj nu cedează nici o urmă dintr-un constituent care nu găsește în mod normal în alimente, căci ar însemna să se cunoască compoziția completă a alimentelor, ceea ce nu este posibil.

P E S T I C I D E

G E N E R A L I T A T I

Definiţie

Prin pesticide se înţeleg "toate substanţele chimice, simple sau complexe, singure sau în amestec, destinate intervenţiilor preventive sau terapeutice, cu scopul de a împiedeca, diminua sau combate alterarea sau distrugerea survenită în cursul vegetaţiei sau depozitării, prin atacul insectelor, acarienilor, nematozilor, helecidelor, rozătoarelor, ciupercilor, bacteriilor sau orice alte forme de viaţă socotite ca dăunătoare, şi faţă de care organismul vegetal al plantelor cultivate nu prezintă, la anumită concentraţie, semne morbide sau de intoxicare, consecinţe a tratamentului sau a compuşilor ce rezultă prin transformările ulterioare ale produselor folosite".

Dintre denumirile propuse - insectofungicide, antidăunători, substanţe fitofarmaceutice, pesticide - ultima a fost adoptată pe plan internaţional, fiind considerată că exprimă cel mai pregnant sfera largă de activitate a acestor produse.

Istoric

Dăunătorii au constituit, din totdeauna, o adevărată calamitate pentru omenire. Astfel, cu 25 de secole înaintea erei noastre, se menţionează în Egipt, o invazie de lăcuste, care a determinat o foamete cumplită. In evul mediu (876) tot lăcustele au distrus recoltele din Germania, Franţa şi Italia. In sec. XIX, boli criptogamice au compromis recolta de cartofi din Irlanda - provocînd înfometarea şi emigrarea unei părţi din populaţie, şi plantaţiile de vii din unele regiuni ale Franţei, cu însemnate implicaţii economice. Asemenea episoade sînt cunoscute şi în sec.XX: în 1954, invazii de lăcuste în Maroc şi în Canada, iar în 1968 în Africa centrală, au produs mari pagube materiale. La noi în ţară, în 1932, bolile criptogamice la grîu şi în 1941 la viţa de vie, au distrus aproximativ 3/4 din recolte.

Aspecte economice

Se consideră că în mod normal - chiar dacă tratamentul este corect aplicat - pagubele datorită dăunătorilor și agenților fitopatogeni pot însuma 25-[illegible] recoltel[illegible] le: la cereale 8-10%, la pomicultură și viticultură [illegible] 30%. [illegible]e sînt provocate, în medie, 14% de dăunători, [illegible] și fitopatogeni, și 9% de ierburile dăunătoare. Evident, [illegible] al acestor pagube variază mult cu condițiile de mediu și cu nivelul agrotehnicii (inclusiv măsurile de protecție a plantelor), fiind de 25% în Europa, 28% în Oceania, 29% în America de Nord și Centrală, 33% în America de Sud, 42-43% în Africa și Asia.

Apreciată în cantitate de produse, această pierdere reprezintă, numai în sectorul agricol, 340 milioane tone anual (20 miliarde de dolari), iar în forță de muncă, 10% este pierdută fără folos.

Măsurile de combatere a dăunătorilor au început odată cu apariția agriculturii. Prima informație scrisă asupra unor extracte vegetale utilizate în scop pesticid datează din al 15 secol înaintea erei noastre. Erau cunoscute și unele produse minerale: sulful, citat de Homer și arsenul menționat de Pliniu (sec.I.e.n.). Pînă în mijlocul sec.XIX, mijloacele folosite erau reduse: cîteva pesticide minerale și vegetale. Apariția în 1885 a fungicidelor de cupru ("zeama bordeleză") a marcat începutul aplicării sistematice a produselor chimice în combaterea dăunătorilor. Deși rezultatele au fost excepționale pentru acel timp, pesticidele minerale prezen[illegible] inconvenient[illegible] importante: toxicitate mare pentru om, selectivitate redusă, fitotoxicitate, corosivitate, sferă restrînsă de acțiun[illegible]

După 1938 au apărut primele produse organice de sinteză cu spectru larg de acțiune; in[illegible] organoclorurate, urmate de organofosforice, dienice, erbicide selective, fungicide organice, rodenticide anticoagulante.

Producerea pesticidelor în țara noastr[illegible] ajuns de la 170 tone (0,06 kg produs condiționat la hectar teren arabil în 1938) la 26.000 tone în 1963 (11,5 kg produs condiționat/ha

teren arabil) şi anume : 10.000 tone insecticide, 15.000 tone fungicide, 1.000 tone erbicide.

Deşi combaterea dăunătorilor este costisitoare, ea reprezintă, conform calculelor efectuate, doar 1/3 din pagubele produse dacă acei dăunători nu ar fi înlăturaţi.

Clasificare

Dăunătorii pot fi grupaţi astfel :

- nevertebrate, în special insecte vătămătoare, ca şi acarieni, nematozi, viermi, etc. ;
- vertebrate: rozătoare, păsări prădătoare, etc.
- criptogame, parazite ale plantelor:
- plante dăunătoare sau nedorite, care diminuează productivitatea solului şi a plantelor cultivate;
- bacterii si virusuri ale plantelor de cultură.

Lupta împotriva acestora se realizează prin:

- mijloace fizice: mecanice ;
- mijloace biologice: bacteriologice; animale larvivore sau insectivore;
- mijloace chimice: pesticide.

Pesticidele pot fi clasificate după mai multe criterii:

- acţiunea fiziologică:
  - insecticide (şi insectifuge)
  - acaricide
  - nematocide
  - helicide
  - rodenticide
  - fungicide
  - xiloprotectori
  - erbicide
  - bactericide

numeroase pesticide au acţiune mixtă: insecticide-fungicide-erbicide; insecticide-fungicide; insecticide-acaricide, etc.

- acţiunea toxică biologică:
  - de respiraţie
  - de contact
  - de ingestie
  - sistemice
- structura chimică :
  - pesticide vegetale

- pesticide minerale
- pesticide organice (organoclorurate, organofosforice, ditiocarbamice, organominerale, etc).

- gradul de toxicitate pentru om (în funcţie de DL_{50} mg/kg, de obicei la şobolan, pe cale orală) ;
  - puţin toxice
  - moderat toxice
  - foarte toxice
- forma de utilizare (de care depinde calea de pătrundere în organism şi deci instituirea măsurilor de protecţie adecvate):
  - gaze
  - vapori
  - solide

In acest capitol se foloseşte clasificarea după acţiunea fiziologică, iar în cadrul fiecărei categorii, pesticidele sînt grupate după structura chimică, menţinîndu-se totodată şi gradul de toxicitate.

Cu toată diversitatea lor - ca sferă de acţiune, structură, toxicitate, mod de prezentare, etc. - toate pesticidele au în comun însuşirea de a manifesta toxicitate împotriva dăunătorilor.

Sînt puţine cazuri cînd pesticidul se foloseşte ca atare; de obicei produsul este condiţionat şi conţine :

- substanţa activă, care determină efectul biologic;
- substanţe auxiliare: diferite substanţe lichide sau solide, care permit folosirea cantităţii reduse necesare de pesticid, aplicarea uniformă, adezivitate pe plantă - în ansamblu, efectul biologic optim.

Substanţele auxiliare sînt :

1. Diluanţi:
- lichide: apă, hidrocarburi alifatice sau aromatice, hidrocarburi halogenate, alcooli, acetonă, eter de petrol, produşi petroliferi;
- solide: talc, cretă, bentonită, caolin, gips.

2. Adezivi, cu rol de fixare: acetat de polivinil, alauni.

3. Muianţi, determină proprietatea substanţelor [illegible] de a forma un film pe o suprafaţă solidă : detergenţi, săpunuri.
4. Emulgatori, stabilizează emulsiile: derivaţi de petrol, [illegible]forizinat de amoniu.
5. Neutralizanţi, de obicei carbonat de sodiu.
6. Coloizi protectori, menţin suspensia, împiedecînd precipitarea produselor aflate în suspensie într-o soluţie : bentonită, cazeină, leşii bisulfitice.
7. Dispersanţi, menţin în suspensie particulele fine ale substanţei active: carbonat de magneziu, hidroxid de calciu, oxizi de zinc, tiosulfat de sodiu, negru de fum.
8. Substanţe indicatoare (mirositoare) pentru prevenirea accidentelor.
9. Antioxidanţi, cu rol de [illegible] menţine structura produsului activ: hidrochinona, naftoli.
10. Substanţe sinergice, accentuează efectul biologic al pesticidelor.

Aspecte negative

Reversul acţiun[illegible] benefice a utilizării intensive a pesticidelor îl constituie perturbarea echilibrului biologic şi riscul toxic pentru om si [illegible]ieţuitoare folositoare.

a) Perturbarea echi[illegible]ibrului biologic: se ştie că în natură există o mare varietate, atît de plante, cît şi de vietuitoare, utile şi dăunătoare; prin faptul că speciile utile distrug pe cele dăunătoare si invers, se creiază un echilibru biologic, constînd dintr-o proporţie armonioasă între cele două categorii de specii.

Folosirea nejudicioasă a pesticidelor (neselective) determină distrugerea acestui echilibru, prin selectarea unor rase rezistente, prin unele acţiuni favorizante pentru reproducere, prin distrugerea dusmanilor naturali ai dăunătorilor, prin înmulţirea unor specii care erau nevătămătoare în condiţii normale.

b) Riscul toxic: cel mai important aspect negativ al utilizării pesticidelor este însă riscul toxic potenţial pentru

om, animale, pești, păsări, insecte utile, plante - căci pînă în prezent nu există pesticid strict specific, al cărui efect nociv să se limiteze doar la dăunător.

Riscul la intoxicație - acută sau cronică - este prezent în următoarele condiții :

1. Intoxicații profesionale :

- la fabricarea pesticidelor (muncitori industriali) care se realizează în întreprinderi dotate corespunzător, riscul este minim (cu excepția avariilor);
- la aplicarea pesticidelor (muncitori agricoli) poate exista risc atît la manipularea produselor concentrate pentru diluarea lor, cît și la răspîndirea pe cîmp (manual sau mecanizat, la întreținerea aparaturii, tratarea semințelor în spații închise sau manipularea produselor tratate (ambalare, transport). Rolul factorilor meteorologici(temperatură, umiditate, curenți de aer) și a efortului fizic (greutăti de transportat, teren accidentat, distanțe mari) este de asemenea important. Majoritatea accidentelor provin din nerespectarea regulilor de securitate a muncii sau de igienă și au loc în mediul rural în timpul sezonului cald.

2. Intoxicatii accidentale (prin ingerare, inhalare, transcutanat), sînt consecințele ; folosirii pesticidelor în alt scop decît cel pentru care au fost destinate (de ex. Paration, utilizat ca deparazitant casnic); eliberării pesticidelor în recipiente care favorizează confuzia (cutii goale de conserve, sticle de apă minerală); conservării pesticidelor în casă, la îndemîna copiilor: necunoasterea riscurilor, neglijentă, indiferență. Sînt citate și intoxicații colective (în 1968 în Columbia și Mexic s-au declarat 8oo de cazuri de intoxicații cu Paration, dintre care loo mortale).

3. Intoxicații voluntare (sinucideri,omucideri), se realizează cu pesticide recunoscute ca foarte toxice (organofosforice) și sînt facilitate de marea accesibilitate a pesticidelor (mai ales în mediu rural).

4.Contaminarea mediului înconjurător este o problemă cu adînci implicații, interesînd pături largi de populație.

a) <u>Solul</u> poate fi contaminat prin :
- impregnarea cu resturi de pesticide (după efectuarea stropirilor);
- tratarea directă în scop pesticid.

Persistența sau degradarea pesticidului în sol este în funcție de :
- factori dependenti de pesticid : structura chimică (de ex. organofosforicele sînt mai puțin persistente decît organoclorurațele; Parationul mai persistent decît Malationul, etc.); condiționarea (persistența maximă este în cazul introducerii pesticidului în sol sub formă de granule , de ex. Aldrin);
- factori dependenți de sol : pesticidele persistă mai mult în solul bogat în substanțe organice; remanența este defavorizată de temperatura înaltă (cînd se produc volatilizări, descompuneri, etc.) ca și de prelucrarea solului.

b) <u>Surse de apă (subterane sau de suprafață)</u> sînt contaminate prin :
- infiltrare sau deversare de ape reziduale cu reziduuri de pesticide de la fabricile producătoare ;
- infiltrare sau scurgere de pe terenurile tratate ;
- tratarea directă a apelor de suprafață pentru distrugerea florei sau faunei inutile sau dăunătoare ;
- introducerea de resturi de pesticide (spălarea aparaturii, recipientelor, echipamentului, etc.).

Odată ajunse în sursele de apă, pesticidele suferă procese de descompunere chimică, biologică sau adsorbție pe suspensii sau particule din sol.

c) <u>Alimentele</u>, de origină vegetală sau animală pot conține reziduuri - direct prin stropirea lor, sau indirect, după trecerea prin organismul animal. Prin reziduuri se înțeleg deci pesticidele, derivații lor sau substanțele auxiliare, care se găsesc la suprafata sau în interiorul organismului vegetal sau animal și care pot eventual exercita acțiune toxică atunci cînd sînt date în consum.

Cantitățile reziduale sînt exprimate în ppm față de greutatea produsului proaspăt ; pentru unele pesticide sînt fixate dozele ADI ("acceptable daily intakes"). Se ține seama, în acest caz, de caracteristicile pesticidului :

- toxicitate: obișnuit, toxicitatea se apreciază prin DL_{50}, deci prin efectul său toxic acut ; ori, se știe că există substanțe la care toxicitatea acută este moderată, dar toxicitatea cronică este mare (de ex. DDT are toxicitatea acută de 4-6 ori mai mică decît a Aldrin, dar toxicitate cronică de 2-4 ori mai mare)
- acțiunea cumulativă: cantitățile unor pesticide (de ex.DDT) stocate în organism pot fi, în anumite împrejurări, mobilizate din grăsimi, intrînd în circulație și exercitînd efectul toxic;
- stabilitate ; unele pesticide (de ex. organofosforicele), deși foarte toxice, se descompun rapid sub influența factorilor atmosferici ;
- produșii de degradare: în unele cazuri (de ex.Malation) produșii de hidroliză sînt mai toxici decît pesticidul inițial.

Pentru produsele consumate proaspete, există noțiunea de "termen de siguranță" (timpul de așteptare în zile, de la ultima stropire pînă la darea în consum). De fapt , acesta nu trebuie să fie o constantă, căci pentru același pesticid, remanența depinde de factori ce țin de pesticid (cantitatea, concentrația soluției, modul de condiționare, numărul tratamentelor și momentul aplicării lor), de natura plantei și de condițiile atmosferice.

O problemă deosebită o constituie pesticidele din produsele de origină animală (lapte, carne, grăsimi), Modalitățile de pătrundere în organismul animal sînt :

- hrănirea cu produse tratate ;
- aplicarea cutanată în scop terapeutic ;
- tratarea adăposturilor de vite.

Problema riscului toxic prezentat de pesticide este mai actuală în prezent, pentru că :

- se aplică tot mai mari cantități de pesticide, deoarece au crescut și suprafețe cultivate, iar îngrijirea lor este mai atentă;

- pesticidele s-au diversificat enorm (în unele țări dezvoltate se folosesc peste 35.000 produse diferite); s-au înmulțit de asemenea și condițiile de aplicare și formele de condiționare ;
- apariția rezistenței la unele specii de insecte pentru pesticidele vechi (datorită capacității de adaptare) a impus folosirea altor produse, adesea mai toxice și mai puțin cunoscute.

A. INSECTICIDE

Generalități

Insecticidele sînt substanțe chimice întrebuințate pentru combaterea insectelor; se consideră că din cele 1.000.000 specii de viețuitoare, peste 750.000 (3/4) sînt insecte, dintre care 3.000-10.000 sînt dăunătoare.

Mijloacele de luptă împotriva insectelor sînt clasificate în :

1. Biologice : sînt ajutați să se dezvolte paraziții insectelor nedorite, mijloc dificil (necesită o cunoaștere perfectă a modului de viață a dăunătorilor) și cîteodată periculos (deranjează echilibrul biologic).

2. Repulsive: aplicabile la paraziții umani, nu și la cei agricoli (v. "insectifuge").

3. Ofensive (chimice): după modul de acțiune acestea se subdivid în :

a) pe cale aeriană: insecta, lipsită de plămîni, posedă în schimb trahee, care pune aerul direct în contact cu celulele; se va proceda deci :
- fie obstruînd mecanic porii aerieni cutanați, cu ajutorul uleiurilor de gudron sau petrol ;
- fie introducînd un toxic în atmosfera respirată de insectă, prin fumigații (insecticide de respirație);

b) pe cale digestivă: se folosesc :
- insecticide de absorbție, introduse pe cale bucală de către insecte și care acționează deci prin intermediul tubului digestiv; ele sînt de două tipuri, în funcție de sistemul bucal al in-

sectei :

- pentru insectele rozătoare, este suficient să se pulverizeze toxicul pe părtile plantei (hrana lor obişnuită) pentru a se asigura ingerarea lui ;

- pentru insectele sugătoare, este necesar să se folosească insecticide sistemice (endoterapice) care sînt răspîndite pe frunzele, mugurii, etc. plantei şi vehiculate prin sevă în toată planta, de unde ajung în organismul insectei, prin sistemul bucal "de sugere". Pentru a face repartiţia toxicului mai omogenă în plantă, se folosesc insecticide teletoxice, cu care se impregnează rădăcina;

c) Pe cale cutanată : sînt insecticidele de contact, care actionează prin atingerea directă a insectei (rozătoare sau sugătoare) cu toxicul. Se ştie că tegumentele insectei au o structură specifică, complet diferită de pielea animalelor superioare ; dacă un produs liposolubil vine în contact cu epicuticula (lipidică) a insectei, toxicul pătrunde în interiorul organismului, putînd avea loc :
- obstruarea mecanică a traheei; insecta moare asfixiată ;
- bariera lipidică este trecută si un toxic hidrosolubil (asociat toxicului liposolubil) va putea pătrunde în organism :
- substanţele cu acţiune neurotoxică ating cu uşurinţă sistemul nervos, datorită constituţiei sale anatomo-histologice, producînd iniţial paralizie locomotorie, urmată (la doze letale) de moarte.

La aceste insecticide se adaugă şi substanţele care determină moartea prin deshidratare.

I. Insecticide minerale

1. Derivaţi de arsen : au fost utilizati ca antidăunători încă din antichitate; după 1860 au fost folosiţi intens, iar perioada de maximă întrebuinţare a fost între cele două războaie mondiale.

Avantajele lor ca insecticide sînt : acţiune toxică intensă; stabilitate chimică si adezivitate (ambele determinînd o bună remanenţă); sferă largă de acţiune (sînt şi rodenticide);

nu perturbă echilibrul biologic (fiind toxice de ingestie și nu de contact); cost accesibil.

Dezavantajele constau în : pericol toxic pentru om și mamifere; fitotoxicitate; acumulare în sol,cu reducerea productivității,fapt care a restrîns considerabil utilizarea lor.

Compușii de arsen întrebuințați ca insecticide derivă de la anhidrida arsenicasă (arseniți) și arsenică (arseniați)și sînt:

- acetoarsenit de cupru (verde de Paris),$(CH_3-COO)_2Cu.3\ Cu(AsO_2)_2$, recunoscut ca insecticide încă din 18oo,dar folosit intens după 1867;
- arsenit de calciu, preparat la locul aplicării prin dizolvarea As_2O_3 în $Ca(OH)_2$. Produsul tehnic este un amestec de metaarsenit și arsenit tricalcic: $Ca(AsO_2)_2 + Ca_3(AsO_3)_2$;
- arsenit de sodiu, de fapt amestec de arsenit și metaarsenit de sodiu,cu fitotoxicitate ridicată;
- arseniat de calciu (amestec de arseniați bi-și tricalcici,arseniat bazic de calciu și carbonat și hidroxid de calciu) a fost cel mai important dintre insecticidele de arsen;
- arseniat de plumb, $PbHAsO_4$ este singurul insecticid de arsen folosit încă în cantități apreciabile.Se consideră că aportul de Pb este redus și nu constituie un pericol de poluare.

Acțiunea toxică și toxicologia analitică au fost descrise anterior (v.fasc.III,p.24).

2. Compuși de fluor: au fost utilizați inițial pentru a înlocui insecticidele de arsen, față de care au o toxicitate mai redusă pentru om,dar și un efect insecticid și adezivitate mai redusă.

Compușii insolubili sînt folosiți în agricultură,iar cei solubili,pentru impregnarea lemnului și protejarea țesuturilor.

- fluorura de sodiu este cel mai vechi insecticid de fluor (1896);
- criolitul,(fluoraluminat de sodiu) $(AlF_6)Na_3$ și
- fluorsilicatul de sodiu și de bariu $(SiF_6)Na_2$,$(SiF_6)Ba$.

Compușii de fluor acționează asupra insectelor prin blocarea calciului ionic, ceea ce, din cauza cantității reduse a acestui cation (spre diferență de homeoterme), determină perturbări importante.

Aportul în alimentaţia umană a doze crescute de fluor, repetat, provenit din insecticide, poate avea în timp, repercusiuni asupra sistemelor enzimatice şi sistemului osos (inclusiv dentiţiei).

3. <u>Seleniat de sodiu</u> Na_2SeO_4 : are o utilizare restrînsă la horticultură ; nu se foloseşte în agricultură, căci este foarte toxic pentru animalele superioare, determinînd în intoxicaţie cronică, pe de o parte paralizie, iar pe de alta, disfuncţia organelor keratoplastice (căderea părului şi deformaţia unghiilor) (v.fasc.III, p.235).

4. <u>Bioxid de siliciu (amorf)</u> : acţiunea insecticidă se bazează pe deshidratare : el absoarbe lipidele care constituie stratul impermeabil pentru apă al epicuticulei insectelor, producîndu-se deshidratare masivă şi moarte.

In tabelul 76 sînt prezentate DL_{50} pentru unele insecticide minerale.

Tab.76. DL_{50} pentru unele insecticide minerale

produsul	DL_{50} mg/kg şobolan, oral	DL_{50} calculat pentru om
acetoarsenit de cupru	22	18o-2oo mg
arsenit de calciu	5	15o-3oo mg
arsenit de sodiu	1o-5o	1oo-25o mg
arseniat de calciu	2o	1oo-15o mg
arseniat de plumb	1o-5o	-
fluorura de sodiu	2oo	75-1oo mg/kg
criolit	2oo	-
fluorsilicat de sodiu	125	-
fluorsilicat de bariu (suspensie apoasă)	175	-

II. <u>Fumiganţi</u>

Fumiganţii sînt substanţele chimice folosite împotriva dăunătorilor şi care acţionează prin vaporii sau gazele degajate; ei sînt : gazoase; lichide volatile; solide uşor sublimabile la temperatura ordinară.

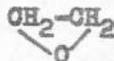
Dezavantajele fumiganţilor sînt: toxicitatea pentru om; nu pot fi folosite decît în spaţii închise (pentru a asigura o anumită concentraţie toxică).

Condiţiile cerute unui fumigant sînt : difuzare rapidă în atmosferă : să nu fie explozivi, inflamabili, corosivi; să nu lase miros rezidual ; să nu degradeze materialele tratate sau să fie reţinuţi de acestea.

După scopul urmărit, fumigantii se clasifică în :
- fumiganţi pentru tratarea spaţiilor închise: împotriva dăunătorilor cerealelor, fructelor, a altor produse alimentare sau mărfuri depozitate în silozuri, magazii, vapoare, etc.:
- fumiganţi pentru combaterea dăunătorilor din sol (v."nematocide")

După structura chimică, fumiganţii se clasifică în :
- <u>fumiganţi halogenaţi</u>, şi anume:
    - bromura de metil CH_3Br
    - clorfenoximetan (neotran) $Cl-C_6H_4-O-CH_3$
    - clorura de metil-alil $H_2C=(CH_3)-CH_2Cl$
    - DD (1,2,diclorpropan 30% si 1,3 diclorpropenă 66%) $ClCH_2-CHCl-CH_3 + ClCH=CH-CH_2Cl$
    - cloropicrina (triclornitrometan) CCl_3NO_2
    - tetraclorura de carbon CCl_4
    - dibrom-etan (EDB) $BrCH_2-CH_2Br$
    - diclorură de etilen $ClCH=CHCl$
    - di-tri-tetra-si hexacloretan
    - tri-şi tetracloretilenă
    - p.diclorbenzen (Odorcid, Molicid)
    - dibrom-clorpropan (nemagon) $CH_2Br-CHBr-CH_2Cl$

Aşa cum s-a mai mentionat (v.fasc.II) derivatii halogenati ai dihidrocarburilor alifatice dau intoxicaţii acute cu iritaţia căilor respiratorii ; excitaţie a SNC, urmată de narcoză ; hepato-şi nefrotoxicitate. Pot de asemenea determina intoxicaţii cronice.

- <u>fumiganţi nehalogenaţi</u>: principalii reprezentanţi sînt :
    - oxid de etilen (Cartox) 

- acid cianhidric
- cianură de vinil (acrilonitril) $H_2C=CH-CN$
- hidrogen sulfurat, fosforat, seleniat, arseniat
- formiat de metil sau etil.
- sulfură de carbon (v.fasc.II)

In tab.77 sînt prezentate valorile DL_{50} pentru unii fumiganţi.

tab.77- Valorile DL_{50} pentru unii fumiganti

produsul	DL_{50} mg/kg oral, sobolan
dibrom-etan	146 (126-17o)
tetraclorura de carbon	746o (573o-977o)
dicloretan (1,2)	77o (67o-89o)
p.diclorbenzan	2572
nemagon	172
DD	14o
cianură de vinil	93

In tab.78 sînt expuse valorile toxicităţii unor fumiganţi pentru om.

tab.78. Toxicitatea unor fumiganti pentru om (expunere timp de 2 ore)

produsul	ml produs volatil pentru looo dm^3 aer considerată periculoasă pentru om
cloropicrina	o,ol
acid cianhidric	o,ol
sulfura de carbon	o,7o
bromura de metil	1,75
dicloretilena	2,8o
dibrometilena	3,5o
tetraclorura de carbon	37,oo

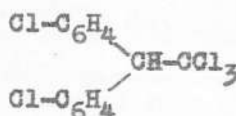
III. Insecticide organoclorurate

Generalități

Substituirea cu halogeni la hidrocarburile aromatice imprimă proprietăți toxicologice diferite pentru animalele cu sînge cald față de cele cu sînge rece: la primele predomină reacții cutanate, la ultimele, acțiune puternică asupra SNC ; această proprietate este utilizată în lupta împotriva insectelor.

Se observase de multă vreme acțiunea toxică contra moliilor din marile depozite textile, a compușilor mono-sau diclorbenzenici (cu funcții fenolice sau sulfonice). Trebuia încă de adăugat și un radical favorizant al pătrunderii în SNC și anume, un radical alifatic halogenat de tip tricloretil ($-CH_2-CCl_3$), avînd mai mulți hidrogeni liberi pentru introducerea nucleelor clorbenzenice.

S-a ajuns astfel la resintetizarea diclor-difenil-tricloretanului, DDT (prima sinteză datează din 1873, Zeidler) si propunerea lui ca insecticid (1939, Müller). In molecula DDT sînt reunite un fragment toxic (radical ciclic halogenat) și unul lipofil (radical alifatic clorurat).



Incepînd din 1939 acest insecticid a dat rezultate excepționale în acțiunea de eradicare a malariei, ca si în combaterea dăunătorilor agricoli. S-a observat totuși, după cîtiva ani, apariția insectelor rezistente la DDT. Acest fapt a necesitat sintetizarea a noi produși, reuniți în grupa insecticidelor organoclorurate. Ele se mențin și în prezent pe primul loc printre insecticidele apărute după al doilea război mondial.

Acțiunea insecticidă este de contact și de ingestie; unii compuși au și acțiune de respirație (HCH, Aldrin); pătrund deci în organismul animal pe toate căile, fiind utilizate ca pulberi, soluții, suspensii, aerosoli.

Toxicitatea se manifestă asupra activității nervoase; insecta prezintă o fază de excitație cu crize tetaniforme, apoi se instalează paralizia sistemului nervos si moarte. La unele

insecte, paralizia atinge doar tractul digestiv şi moartea survine prin inaniţie.

Dezavantajele ca insecticide sînt : lipsa de selectivitate (ca urmare a sferei largi de acţiune); înmulţirea unor insecte (rezistente la organoclorurate) prin distrugerea duşmanilor naturali (sensibili la insecticid); apariţia, după un timp de utilizare, a fenomenului de rezistenţă; remanenţa pe produsele tratate şi chiar transmiterea în produsele alimentare animale.

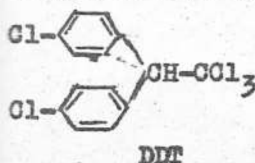
In funcţie de structura chimică, insecticidele organoclorurate se clasifică în :
- DDT şi compuşi analogi ;
- hexaclorciclohexan ;
- derivaţi policiclici (dienici şi terpenici).

Deşi cu structură diferită, ele au în comun unele proprietăţi fizico-chimice, modul de acţiune toxică şi tabloul intoxicaţiei.

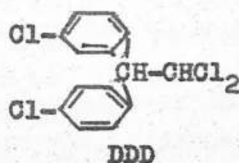
<u>Structură chimică</u>

a) <u>DDT şi compuşi analogi</u> : sînt derivaţi halogenaţi ai difenil-etanului; de obicei posedă clor în poziţia para (orto-derivaţii au acţiune insecticidă redusă la 40% ; derivaţi bromuraţi sau fluoruraţi sînt mai puţin activi); majoritatea au 2-3 atomi de clor la radicalul alifatic.

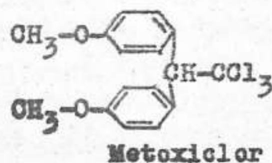
Cei mai utilizaţi sînt :
- <u>DDT</u> (diclor-difenil-tricloretan), Detexan, Detox, conţine 51% clor total şi 11,5% clor hidrolizabil ;
- <u>DDD</u> (TDE, Rotan)(diclor-difenil-dicloretan);
- <u>Metoxiclor</u> (metoxi-DDT, DMDT)(dimetoxi-difenil-tricloretan);
-<u>Pertan</u> (dietil-difenil-dicloretan);
- <u>Dilan</u> (amestec de bulan şi prolan: diclor-difenil-nitrobutan, respectiv nitropropan).



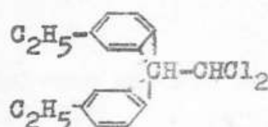
DDT



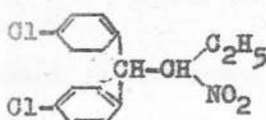
DDD



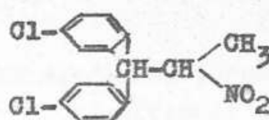
Metoxiclor



Pertan



Bulan



Prolan

b) Hexaclorciclohexan (HCH,Gamexan): a fost sintetizat pentru prima dată în 1825 (Faraday) și recunoscut ca insecticid în 1933 (Bender).



Sînt posibili, teoretic, 16 izomeri, din cauza dispoziției spațiale, atît a atomilor de C, cît și a celor de clor față de hidrogen; dintre aceștia, primii 5 sînt mai bine studiați: alfa, beta, gama, delta și epsilon, izomerul gama (Lindan) fiind cel mai activ. Produșii comerciali trebuie să conțină min.15% izomer gama. Produșii oficinali Lindan și Gamexan conțin 95% izomer gama.

Proporția de clor total este de 73,1%; prin hidroliză alcoolică sînt mobilizați numai 3 atomi de clor.

c) Derivatii policiclici: observația că puterea insecticidă crește cu numărul ciclurilor, a dus la sintetizarea derivaților policiclici. Ei se subdivid în :

1. Compusi dienici (obținuți prin sinteza dien), cu structură naftalenică, indanică, ftalică, etc.:

- Aldrin (hexaclor-hexahidro-endo-exo-dimetan-naftalen):
- Izodrin (stereoizomerul său endo-endo);
- Dieldin (hexaclor-epoxi-octahidro-endo-exo-dimetan-naftalen);
- Endrin (stereoizomerul său endo-endo);

Aldrinul și Dieldrinul au fost sintetizați în 1948 și denumiți astfel după numele chimistilor Alder și Diels; dieldrinul este derivatul epoxilat al Aldrinului; această transformare are loc si în organismul animal, ca și în sol si planta tratată.

- Clordan (octaclor-tetrahidro-endo-metan-indan): de fapt, produsul comercial este un amestec de alfa-și beta-clordan, heptaclor si nonaclor;

- Heptaclor (heptaclor-tetrahidro-endo-metan-inden): produsul comercial conține doar 70% heptaclor, restul fiind substanțe

înrudite;
- Tiodan (sulfit de hexaclor-biciclo-hepten-oximetilen);
- Telodrin (octaclor-tetrahidro-metan-ftalan);
- Alodan (bis-clormetil-hexaclor-biciclo-hepten).

2. Compuşi terpenici (derivaţi de la pinen, cu structură chimică nedefinită) :
- Toxafen (Cloroamfen): amestec de terpene biciclice clorurate;
- Stroban , terpenă clorurată, cu formula brută $C_{10}H_{10}O_8$, identică cu a toxafenului.

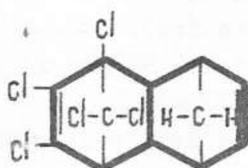
Proprietăţi fizico-chimice

Insecticidele organoclorurate sînt :
- pulberi albe sau galbene, uneori cristalizate, inodore sau cu miros slab, uneori neplăcut şi persistent (HCH, Clordan); unele produse tehnice sînt lichide (Clordan):
- tensiunea de vapori este scăzută, dar suficientă pentru a creea o atmosferă toxică pentru insectă :
- insolubile în apă, solubile în solvenţi organici şi lipide (pe această proprietate se bazează pătrunderea cutanată la insecte);
- există mai multi izomeri (de poziţie şi sterici), cu toxicitate diferită :
- prezintă stabilitate chimică, fapt care explică remanenţa pe produsele tratate, ca şi durata lungă de acţiune. Unii compuşi, în anumite condiţii, (hidroliză alcalină) pun în libertate clor:
- pot fi condiţionaţi în diferite forme (pulberi, emulsii, paste, granule, solutii) în functie de scopul urmărit; se pretează de asemenea la asociere cu alte pesticide, pentru tratamente combinate.

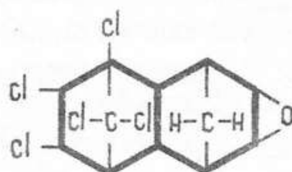
Etiologia intoxicaţiilor

Intoxicaţia acută are loc accidental, prin inhalare (stropire abundentă în spaţii închise) sau ingerare (confuzie cu produse alimentare sau intoxicaţii infantile); foarte rare sînt intoxicaţiile voluntare.

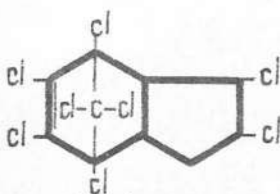
Intoxicaţia cronică este de obicei colectivă; profe-



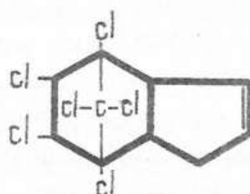
Aldrin



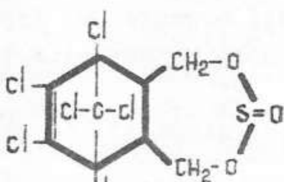
Dieldrin



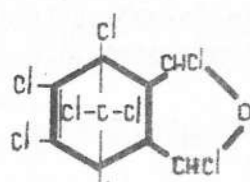
Clordan



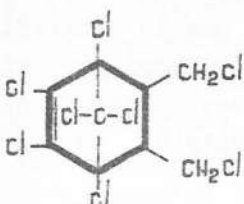
Heptaclor



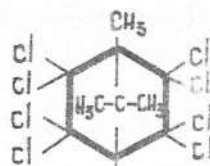
Tiodan



Telodrin



Alodan



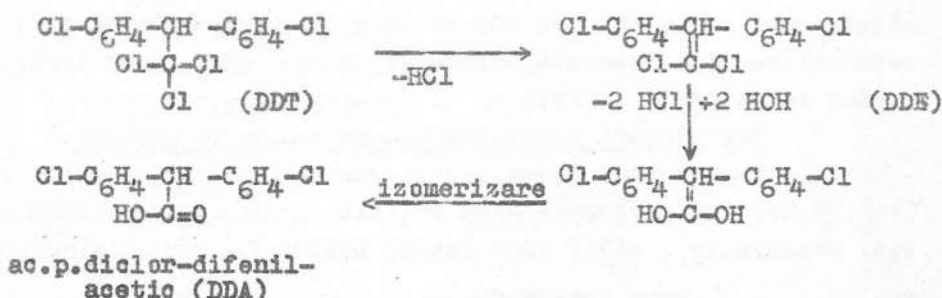
Toxafen

sională (în industrie si agricultură); alimentară (prin consum de alimente - lapte, unt - cu reziduuri de pesticide).

<u>Pătrundere, metabolizare, eliminare</u>

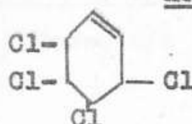
Pătrunderea are loc pe toate căile ; digestiv (absorbția este favorizată de prezența lipidelor), respirator, cutanat (în special cînd sînt dizolvate în solvenți organici, de ex.HCH).

<u>Compușii de tip DDT</u> suferă în organism o declorinare, care însă nu afectează halogenii de la nucleu (din poziția para), ci radicalul clorurat alifatic. In cazul DDT, există o enzimă specifică, DDT-dehidro-clorinaza, care catalizează transformarea DDT în compusul nenociv, diclor-difenil-dicloretilenă (DDE):



Se elimină ca DDE si DDA (toxic, dar nu insecticid)

<u>HCH:</u> metabolismul este mai puțin cunoscut; principalul metabolit rezultă din eliminarea a 2 atomi de clor.



<u>Compuși dienici:</u> Aldrin suferă transformarea epoxi, trecînd în dieldrin, care se metabolizează mai departe (mai rapid decît congenerii săi) în compuși mai hidrofili si mai puțin toxici. Astfel se explică lipsa Dieldrinului din depozitele adipoase la populația unde s-a folosit mai mult acest insecticid (plantațiile de bumbac din SUA și India).

Heptaclor se acumulează în țesutul adipos sub forma unui compus epoxi (la dubla legătură a ciclului pentagonal), de 2-4 ori mai toxic decît insecticidul inițial.

Atît la Aldrin cît și la Heptaclor are deci loc o

toxificare (sinteză letală) în organism.

Compuşi terpenici (toxafen): metabolizarea nu este cunoscută.

Ceea ce caracterizează insecticidele organoclorurate este reţinerea în ţesuturile adipoase, stabilindu-se rapid un echilibru între cantitatea absorbită şi cea eliminată. Reţinerea variază după compus: rapidă pentru DDT şi HCH, nulă pentru Metoxiclor (deşi asemănător structural cu DDT), intermediară pentru celelalte organoclorurate. Mobilizarea din ţesuturile adipoase se face cel mai lent pentru Dieldrin.

Eliminarea este foarte lentă (mai multe luni; HCH se elimină mai rapid) şi are loc pe cale urinară, digestivă şi eventual secreţie lactată. Traversează membrana placentară, producînd intoxicaţii la foetus.

Proprietăţi toxicologice. Mecanism de acţiune

Toxicitatea pentru om şi mamifere este variabilă (tab.79,8o), unii compuşi sînt practic inofensivi, (Alodan,Pertan, Metoxiclor), alţii sînt foarte toxici (Aldrin,Dieldrin şi

tab.79. Doza letală la om

compusul	doză letală (g,oral)
DDT	35 (la 5 g,tulburări discrete)
HCH	14–28
Lindan	7–15
Metoxiclor	5oo
Aldrin	5
Dieldrin	3–5
Clordan	6–6o
Heptaclor	3–4
Toxafen	5–7

în special stereoizomerii lor), iar majoritatea au toxicitate medie. Se preconizează restrîngerea utilizării compuşilor celor mai toxici.

tab.8o DL_{50} pentru unele insecticide organoclorurate

compusul	DL_{50} mg/kg, oral, şobolan
DDT	25o
DDD	34oo
Metoxiclor	5ooo-7ooo
Pertan	8ooo
Bulan	33o
Prolan	4ooo
HCH (tehnic)	6oo -12oo
HCH (izomerul alfa)	5oo
HCH (izomerul beta)	6ooo
HCH (izomerul gama)	125
HCH (izomerul delta)	1ooo
Aldrin	38-54
Izodrin	12-17
Dieldrin	37-87
Endrin	1o-35
Clordan	475-59o
Heptaclor	9o - 135
Tiodan	4o- 11o
Telodrin	7
Alodan	15.ooo
Toxafen	6o
Stroban	2oo-25o

Acţiunea toxică a organocloruratelor se manifestă electiv asupra SNC. Centrii motori corticali par a fi primii afectati, ca şi cerebelul; se observă si tulburări senzitive - corticale si la nivelul trunchiului cerebral. In intoxicaţiile avansate, este afectat centrul bulbar respirator. Atingerea nervoasă poate fi explicată prin afinitatea pentru ţesutul nervos bogat în lipide, dar pentru mecanismul intim s-au emis doar ipoteze; sînt probabile:

- acumulare de acetilcolină și scăderea concentrației compușilor fosforați macroergici ;
- acțiune la nivelul sinapselor ;
- acțiune asupra permeabilității pentru cationi a membranei nervilor, rezultînd perturbarea potențialului de repaus ;
- în cazul DDT, s-a pus în evidență inhibarea sistemului succin-dehidrogenază.

Remanența insecticidelor organoclorurate explică prezența lor în natură ca reziduuri ; în sol, plante, animale și produsele lor. Pe de altă parte, datorită proprietății de a se cumula în organism, ingerarea repetată pe perioade lungi a micilor cantități de reziduuri, pune problema nocivității lor potențiale în timp. Experientele cu DDT pe animal au dovedit că uneori totalul cantităților depozitate depășește doza letală (în administrare unică), ceea ce ar indica că pesticidul este inactiv, atît timp cît este stocat. In cazul însă a unui aport alimentar redus, cu mobilizarea grăsimii de rezervă, aceste depozite intră în circulație, dînd la animale simptome de intoxicație. Acest fapt lărgește sfera nocivității pentru om si impune limitarea cantităților reziduale admisibile - în funcție de natura produsului alimentar.

A fost îndelung studiată si posibilitatea unei hepatotoxicități marcate și a unei actiuni cancerogene - si rezultatele pînă în prezent sînt negative.

<u>Simptomatologie</u>

Cu toată larga utilizare a organocloruratelor, intoxicațiile cunoscute sînt relativ rare. Ele nu apar în condițiile obișnuite de manipulare, ci sînt rezultatul imprudențelor, erorilor și neobservării regulilor elementare de igienă.

Semnele clinice sînt, cu mici diferențe, aceleasi pentru toate insecticidele organoclorurate: semne digestive și nervoase, uneori cutanate și hepatorenale (derivati policiclici).

<u>DDT</u>: <u>intoxicația acută</u> este controversată de unii autori, care atribuie simptomele solvenților si nu insecticidului. Totuși după un timp de latență corespunzînd acumulării toxicului,

pot apărea brusc, după ingerare masivă sau inspirarea atmosferei dintr-un spaţiu închis, manifestări clinice de formă acută :
- tulburări gastrointestinale: greţuri, vărsături, diaree (după 1-2 ore de la ingerare sau mai rapid după inhalare masivă);
- manifestări generale-: ameteli, tuse, bronşită ;
- tulburări nervoase: parestezia buzelor, limbii, pleoapelor, furnicături în extremităţi ; cefalee, astenie, senzaţie de frig şi rău general ; aceste prime semne de alarmă pot fi continuate cu secuse musculare, urmate de convulsii tonico-clonice generalizate de tip strichninic (declanşate de stimuli externi) şi midriază. Moartea poate surveni prin paralizie respiratorie; există şi pericolul de edem pulmonar acut şi fibrilatie ventriculară. In caz de vindecare, nu rămîn sechele, dar persistă mai multe luni tulburări senzitive sau senzoriale.

In intoxicaţia cu DDT în solvenţi organici, tabloul clinic se complică prin apariţia fenomenelor toxice proprii acestora. La expunere la concentraţii importante de pulberi se observă iritaţia căilor respiratorii superioare şi a mucoasei oculare şi uşoară excitaţie a SNC.

Intoxicaţia cronică: semnele sînt,calitativ, aceleaşi:
- sindrom digestiv: gastroenterită acută banală, cu colici, diaree, cîteodată vărsături şi greţuri, gastralgie - aproape totdeauna însoţite de artralgia membrelor (considerată uneori de natură reumatismală);
- sindrom nervos, cu : tulburări senzitive (furnicături ale membrelor si fetei, senzaţie de greutate în extremităţi, dureri articulare, parestezii, cefalee, hipoestezie si chiar anestezie tactilă); tulburări senzoriale (vizuale-midriază, xantopsie şi auditive - zgomote în urechi); tulburări motorii (secuse, tremor, convulsii); tulburări psihice (astenie, iritabilitate, anxietate sau torpoare diurnă şi insomnie nocturnă);
- sindrom cutanat: se datoreşte fie accentuării acţiunii iritante a solventului, prin sinergie cu DDT, fie fenomenelor de sensibilizare.

Evoluţia intoxicaţiei este în general benignă.

HCH: acţiunea toxică este direct legată de conţinutul în izomer gama. Izomerii alfa şi gama sînt excitanţi ai SNC, izomerii beta şi delta sînt, din contra, deprimanţi.

Intoxicaţia acută (prin ingerare) se manifestă prin :
- tulburări digestive: dureri epigastrice, colice, vărsături, diaree ;
- tulburări nervoase: asocierea unui sindrom piramidal (hipertonie musculară, reflexe osteotendinoase exagerate) cu un sindrom cerebelos (dismetrie), uneori şi tulburări psihice (confuzie, delir) şi vizuale (pînă la nevrite retorbulbare).

In expunerea profesională se observă :
- iritaţie pulmonară şi oculară (poate necesita întreruperea lucrurlui);
- dermită de contact şi eczeme prin sensibilizare, afectînd pînă la 25% din muncitorii expuşi (izomerul beta fiind cel mai sensibilizant;
- cefalee, ameţeli, frison, transpiratii (în cazul utilizării HCH dizolvat în petrol).

Intoxicaţia cronică este rară. La fenomenele nervoase se adaugă tulburări sanguine (prin efect mielotoxic).

Aldrin, Dieldrin: simptomatologia este comună ambilor compusi, căci prin metabolizare Aldrin trece în derivatul epoxi. Dieldrin determină un procent ridicat (1o-2o%) de îmbolnăviri la persoanele expuse profesional. Semnele clinice apar după un interval de latenţă (săptămîni sau luni de contact, sau chiar după întreruperea expunerii) şi constau în :
- cefalee rebele, tulburări de vedere, ameţeli, transpiraţii, excitaţie, insomnie, stare generală alterată (forme moderate);
- atingere hepatorenală, tremurături ale unor grupe musculare ducînd la incoordonare motorie (forme grave);
- convulsii epileptiforme, piederea cunoştinţei (forme foarte grave).

Examenul encefalografic pune în evidenţă tulburări chiar la persoanele expuse, nesimptomatici.

Clordan : simptomatologia este asemănătoare cu a DDT, la care se adaugă atingere hepatică; predomină manifestările digestive, iar convulsiile sînt excepţionale.

Heptaclor: aceleaşi semne clinice, în plus leziuni dermatologice şi conjunctivite.

Toxafen: în intoxicaţia acută: hipersalivaţie (prin excitaţie reflexă), hipertermie (ca la camfor), crize comiţiale, moarte prin inhibiţie respiratorie. In intoxicaţia cronică: hepatonefrite, tulburări sanguine (neutropenie, excepţional agranulocitoză).

Examenul anatomopatologic

Se observă leziuni difuze la nivelul ficatului, rinichiului, celulelor nervoase ganglionare sau cerebrale, leziuni de degenerescenţă celulară, mai marcate în intoxicaţia cronică.

Tratament

- spălături gastrice cu suspensie de cărbune şi provocare de vărsături, apoi purgativ salin (în caz de ingerare); în caz de contact, decontaminare - prin îndepărtarea îmbrăcămintei şi spălarea minuţioasă a tegumentelor cu apă caldă şi săpun;
- tratamentul insuficienţei respiratorii şi circulatorii acute;
- reechilibrare hidroelectrolitică; menţinerea unui regim sărac în lipide :

Sînt contraindicate :

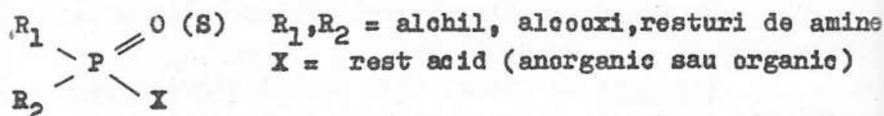
- grăsimi, lapte, purgativ uleios (în care se solvă pesticidul);
- analeptice de tip adrenalină (efedrină): risc de fibrilaţie ventriculară;
- morfină, alcool,
- excitanţi fizici

IV. Insecticide organofosforice

Generalităţi

Primul compus organofosforic - tetraetil-pirofosfatul - a fost preparat în 1854. In 1925, Fissing a menţionat acţiunea insecticidă a tricrezil-fosfatului. Meritul pentru apariţia insecticidelor organofosforate revine însă lui Schräder, ale

cărui lucrări începute în 1934 au arătat că acţiunea biologică a acestor compuşi este dependentă de structura generală:



Apariţia insecticidelor organofosforice a fost accelerată de instalarea rezistenţei unor insecte la insecticidele organoclorurate.

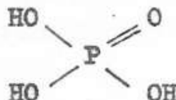
Din punct de vedere al întrebuinţării în agricultură, insecticidele organofosforice sînt astfel clasificate:

- exoterapice, utilizate în pulverizare asupra plantei; ele pătrund greu în parenchimul lor (Diazinon, Dipterex, Gusation, Malation, Paration, Metilparation, etc.);
- endoterapice (sistemice), care difuzează prin sevă în interiorul plantei (Sistox, Metasistox, Rogor, Timet, Fosdrin, Fosfamidon, etc.).

Remanenţa este în general mică. Nu au tendinţă de acumulare în organism. Dezavantajul principal îl constituie toxicitatea mare pentru om şi mamifere.

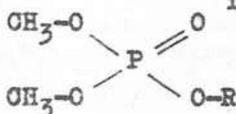
Structură chimică

Insecticidele organofosforice provin de la acidul fosforic, prin înlocuirea oxidrililor şi eventual a oxigenului. Ele se clasifică astfel:

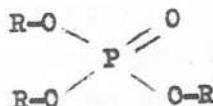


1. Esteri ai acidului ortofosforic

Principalii reprezentanţi sînt ortofosfaţi de dimetil:



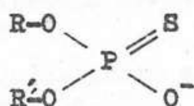
şi anume :

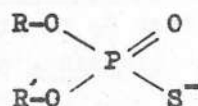


- DDVP (Diclorvos), $R= -CH=CCl_2$ (diclor-vinil)
- Dibrom $R= -CHBr-CCl_2Br$ (dibrom-dicloretil)

- Fosdrin (Mevinfos) R= $-\underset{CH_3}{C}=CH-COOCH_3$ (crotonat de metil)
- Fosfamidon (Dimecron) R= $-\underset{CH_3}{C}=CCl-\underset{O}{\overset{\|}{C}}-N(C_2H_5)_2$ (clor-N-dietil-carbamoil-propenil).

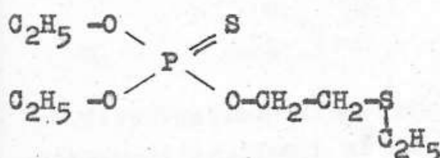
2. Esteri ai acizilor tiono-și tiolfosforic

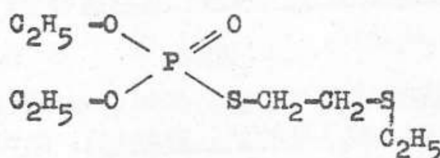




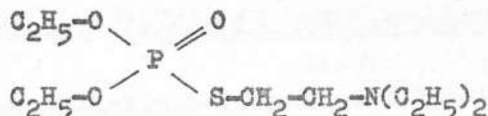
tionofosforic tiolfosforic

- Sistox (Demeton, Mercaptofos, Tionosistox) este un amestec de tionofosfat de dietil-etil-mercapto-etil (70%) și de tiolfosfat de dietil-etil-mercapto-etil (30%); izomerul tiolic determină activitatea insecticidă :

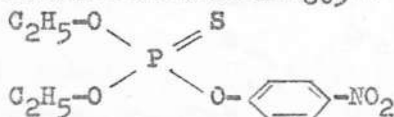




- Metasistox (Metildemeton) este asemănător Sistoxului, dar cu R=R'=CH_3 : conține 90% formă tionică și 10% formă tiolică.
- Amiton, tiol-fosfat de dietil-dietil-aminoetil; se folosește ca săruri:



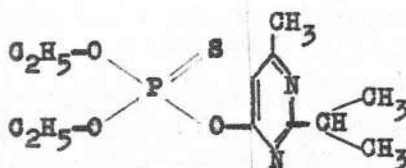
- Paration (Tiofos, E_{605}), tiono-fosfat de dietil-p.nitrofenil,



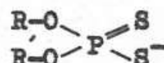
este în prezent (împreună cu Metilparation) cel mai utilizat dintre organofosforice, fiind al treilea insecticid (după DDT și HCH) care a contribuit

la distrugerea dăunătorilor şi vectorilor unor boli transmisibile.

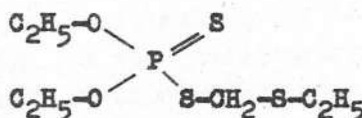
- Metilparation (Metacid, Metron), are R=R'= CH_3
- Clortion posedă, în plus faţă de Metilparation, un atom de clor la ciclul benzenic, în poziţia meta (3);
- Dicapton (Izoclortion) este asemănător Clortionului, însă cu atomul de clor în poziţia orto (2);
- Diazinon (Bisudin), tionofosfat de dietil-izopropil-metilpirimidină :



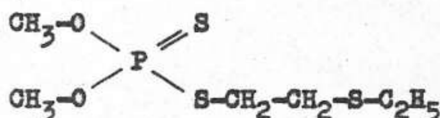
3. Esteri ai acidului ditiofosforic



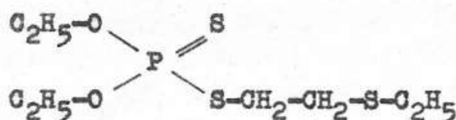
- Thimet (Phorate), ditiofosfat de dietil-metil-mercaptoetil.
- Tiometon (Ekavit, Ekatin), ditiofosfat de dimetil-etil-mercaptoetil.
- Disiston (Ditiosistox), ditiofosfat de dietil-etil-mercaptoetil
- Acetion, ditiofosfat de dietil- carbetoxi-metil.
- Rogor (Dimethoat), ditiofosfat de dimetil-(N-metil)-carbamoil-metil.
- Malation (Carbofos, Carbetox, Malatox), ditiofosfat de dimetil-dicarbetoxi-etil.
- Gusation, ditiofosfat de dimetil-dihidro-oxobenzo-triazinil-metil.
- Etion. bis-ditiofosfat de tetraetil-(S-S')-metilen



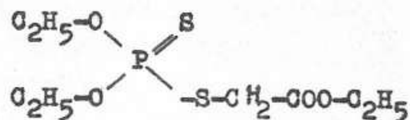
Thimet



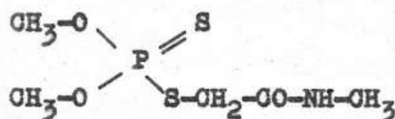
Tiometon



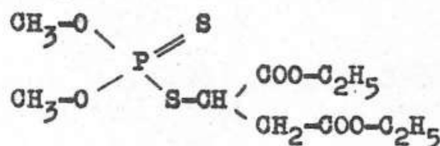
Disiston



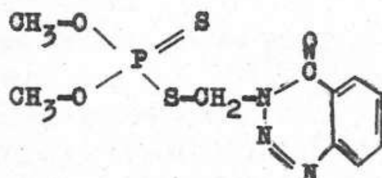
Acetion



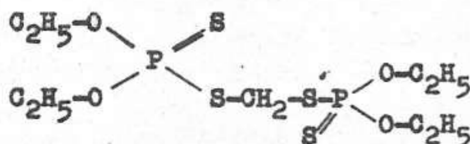
Rogor



Malation

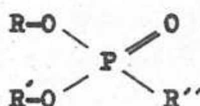


Gusation

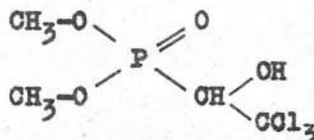


Etion

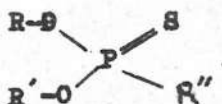
4. **Esteri ai acidului fosfonic:**



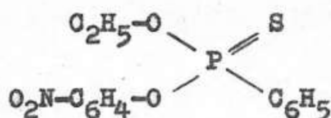
- **Dipterex (Clorofos)**, fosfonat de dimetil-hidroxi-tricloretil



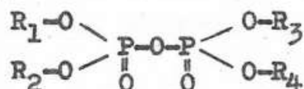
5. **Esteri ai acidului tiofosfonic:**



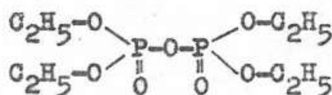
- EPN, fenil-tiofosfonat de etil-p-nitrofenil



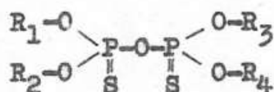
6. Esteri ai acidului pirofosforic:



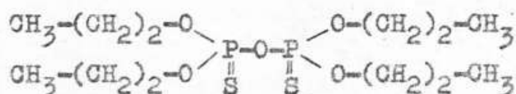
- TEPP (Bladan), tetraetil-pirofosfat, primul insecticid introdus în practică în 1943



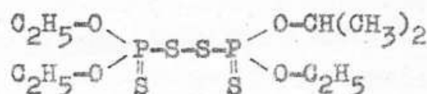
7. Esteri ai acidului ditiono-pirofosforic:



- Sulfotep, ditiono-pirofosfat de tetraetil
- Fostex, disulfura de dietil-tiono-fosforil-etil-izopropil-tiono-fosforil :

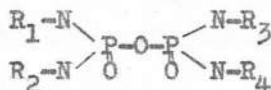


Sulfotep

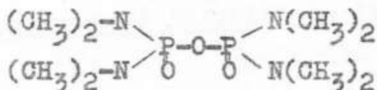


Fostex

8. Amide ale acidului pirofosforic :

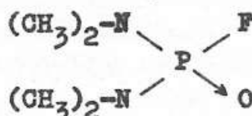


- OMPA (Pestox, Schradan), octa-metiltetra amida pirofosforică; produsul tehnic conţine numai 40% OMPA, restul fiind decametil-pentaamida trifosforică, deca-metil-fosamidă, etc.



9. <u>Fosfin-Oxizi</u>: în grupa insecticidelor organofosforice pot fi încadrați și compușii rezultati din înlocuirea atomilor de hidrogen din PH_3 (hidrogen fosforat -fosfină) cu radicali organici.

- <u>Dimefox</u>, bis (dimetil-amino)-fluor-fosfin-oxid.



<u>Proprietăți fizico-chimice</u>

Insecticidele organofosforice sînt :

- lichide (în majoritate), inodore, incolore sau slab gălbui în stare pură și cu miros mai mult sau mai puțin accentuat și galben-roșcat-bruni, ca produși tehnici; unii compuși se prezintă în stare cristalină, albă (Rogor, Dicapton, Dipterex, Dibrom,etc.);
- tensiunea de vapori, deși redusă (dar mai crescută decît a organocloruratelor), este suficientă pentru a determina intoxicații, în special în sezonul cald, și pentru a fi izolați prin antrenare cu vapori;
- atunci cînd nu prezintă grupări hidrofile, solubilitatea în apă este redusă; sînt hidrosolubili: Amiton, Dibrom, Fosdrin, Fosfamidon, Dipterex, TEPP, OMPA, etc. Sînt insolubili în eter de petrol dar foarte solubili în ceilalți solvenți organici și în special în lipide (această proprietate determină pătrunderea transcutanat, la om, ca și la insecte);
- sînt ușor hidrolizabile (parțial în mediu apos, total în mediu alcalin și excepțional în mediu acid), rezultînd produși (în general) lipsiți de toxicitate, ceea ce explică slaba remanență pe plante și ușurința de decontaminare.

<u>Etiologia intoxicațiilor</u>

S-au produs un număr mare de intoxicații cu organo-fosforice, dintre care unele mortale :

- profesionale (în special pe cale cutanată și respiratorie), în timpul utilizării pesticidelor, prin nerespectarea regulilor de securitate a muncii ;

- accidentale (neprofesionale), pe cale digestivă, prin: confuzie (eliberarea insecticidului în ambalaje neadecvate); folosire în scopuri improprii şi manipulare neglijentă; ingerare de vegetale recent stropite; se citează multe cazuri de intoxicaţii de copii (adesea mortale);
- voluntare (sinucideri şi omucideri).

Pătrundere, metabolizare, eliminare

Sînt posibile toate căile de pătrundere: digestivă, respiratorie (vapori, aerosoli), cutanat (prin tegumentele intacte fără a se produce iritaţie), mucoase (absorbţie foarte rapidă). Absorbţia toxicului este favorizată de umiditate, căldură, transpiraţie.

Fixarea insecticidului este electivă în ficat, rinichi, plămîni şi mai puţin în celelalte organe.

In organism, organofosforicele pot suferi următoarele modificări :

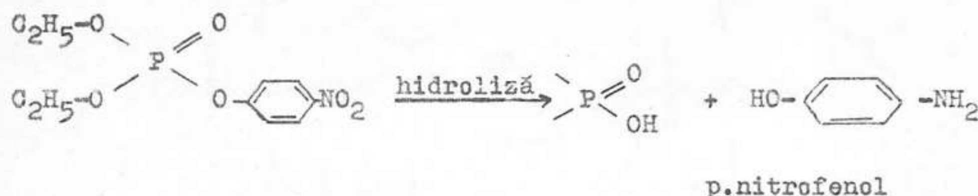
- oxidarea compuşilor tiolfosforici, sub acţiunea tiofosfat-oxidazei hepatice (Paration, Sistox, Diazinon);
- scindarea hidrolitică a radicalilor R, R', rezultînd demetilare, deetilare, etc, sub acţiunea esterazelor nespecifice (Malation, Dipterex, Schradan);
- hidroliză enzimatică a radicalului nitrofenolic, cu eliberare de p.nitrofenol (Paration, Paraoxon, EPN).

Prin biotransformarea se formează metaboliţi, fie mai puţin toxici, fie cu toxicitate crescută. Astfel, alchil-tiofosfaţii au in vitro o activitate foarte redusă, dar sub influenţa enzimei specifice din microzomii hepatici (activată de ioni Mg) se efectuează o oxidare toxifiantă (Paration-Paraoxon). Faptul că şobolanul mascul este intoxicat cu doze mai mici de Paration decît femela, se explică prin concentrarea mai mare de enzimă la mascul.

Modul de metabolizare este mai bine cunoscut la următoarele organofosforice :

Esteri ai acidului ortofosforic :

- Paraoxon se hidrolizează, detoxicîndu-se :

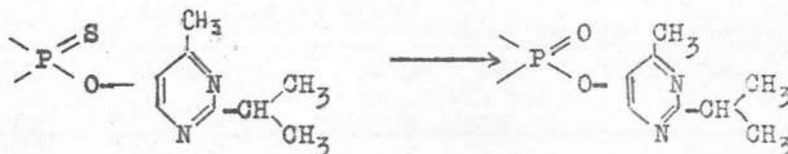


Esteri ai acidului tiolfosforic

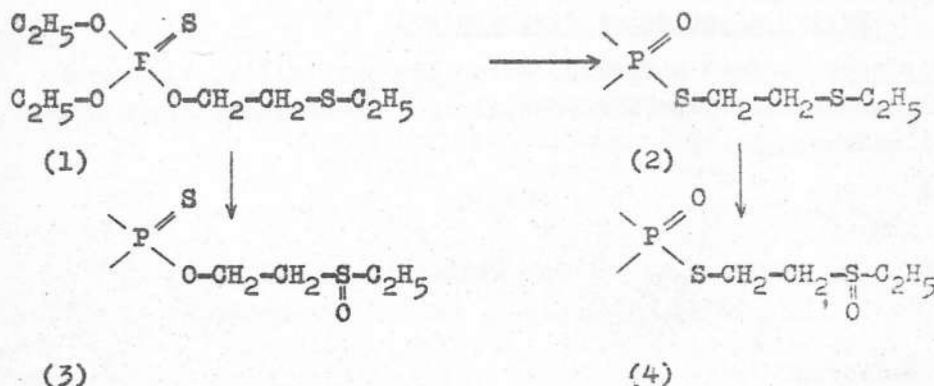
- Paration: sulful este înlocuit prin oxigen, sub influența tiofosfat-oxidazei, cu formare de Paraoxon, de 10 ori mai toxic (sinteză letală), care trece apoi în p.nitrofenol și esterul fosforic respectiv :

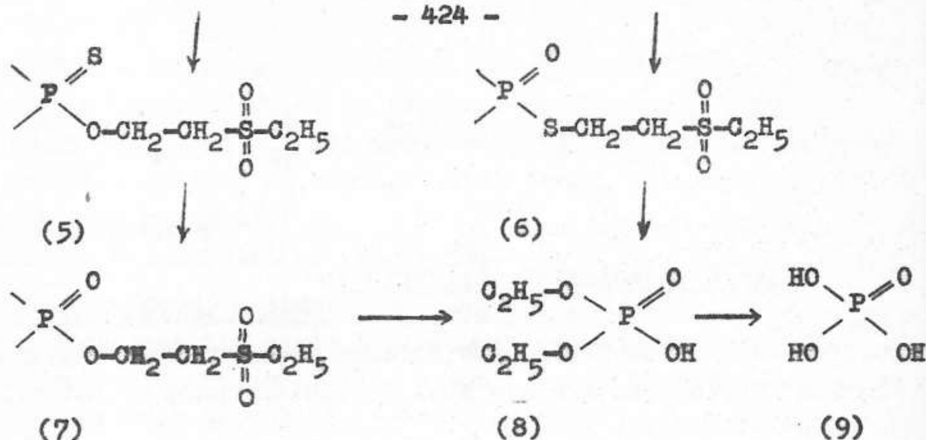


- Diazinon: se oxidează metabolic la Diazooxon:



- Sistox: are loc formare de sulfoxizi si sulfone, la ambii izomeri, precum și de-sulfurare:





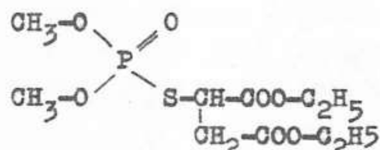
Toxicitatea metabolitilor pentru mamifere este foarte diferită (tab.81).

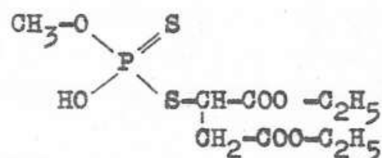
tab.81. DL_{50} pentru metaboliţii Sistoxului (după Popa,Drimuş)

metabolit	DL_{50} mg/kg oral, şobolan	metabolit	DL_{50} mg/kg oral, şobolan
1	3o	2	1,5
3	1oo	4	2,o
5	9o	6	2,o

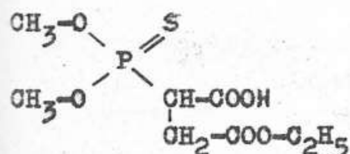
Esteri ai acidului ditiofosforic

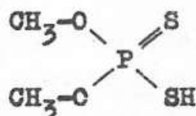
- Malation: suferă hidroliza esterilor carboxilici şi de-sulfurare oxidativă, rezultînd detoxicare ; s-au identificat următorii metaboliţi :

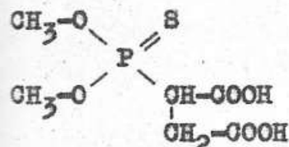


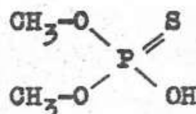


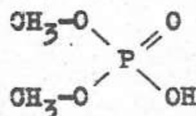
Malaoxon





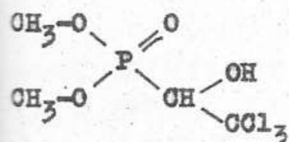




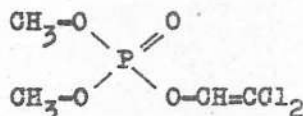


Esteri ai acidului fosfonic

- Dipterex : suferă o metabolizare diferită la om față de insectă:

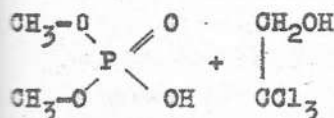


insectă



om

DDVP (Diclorvos), mai toxic şi neinfluențat de dehidroclorinază, ceea ce permite întrebuințarea Dipterex la insetele DDT-rezistente.

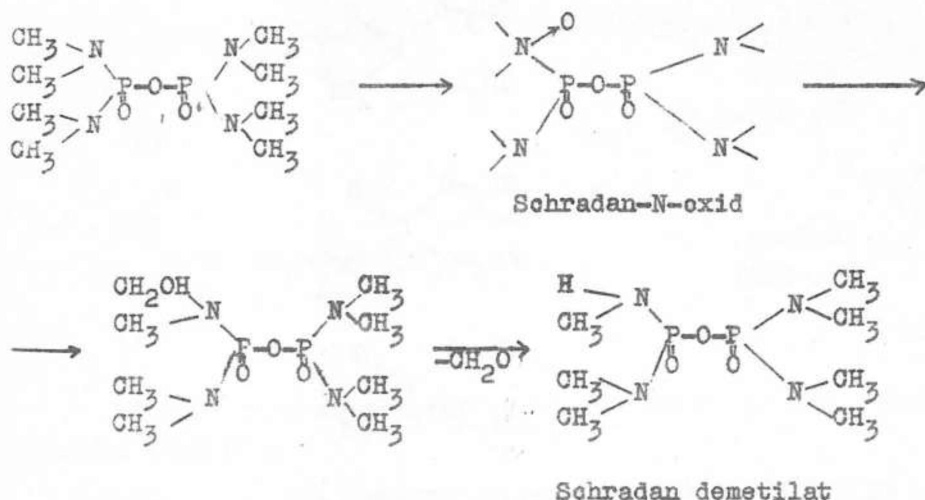


CH_2OH — CCl_3 (se detoxifică total) tricloretanol

conjugare

Amide ale acidului pirofosforic

-Schradan: (OMPA): se detoxifică prin demetilare :



Proprietăti toxicologice. Mecanism de actiune

Proprietatea comună acestor compuşi, descoperită de Adrian (1941-1947) este inhibarea colinesterazei, enzima care catalizează hidroliza acetilcolinei, mediatorul chimic pentru sistemul parasimpatic. In prezent, mecanismul intim de acţiune toxică, care explică atît fenomenele apărute în intoxicaţia cu organofosforice, cît şi eficienţa tratamentului, este perfect cunoscut (v.fasc.II.p. 129).

După modalitatea de inhibare a ChE - direct sau prin intermediul unui metabolit - organofosforicele se clasifică în :
- insecticide (de ex.TEPP) care inhibă ChE in vitro; acţiunea inhibitoare este proporţională cu toxicitatea pentru mamifere;
- insecticide (de ex.Paration,Schradan) care nu inhibă (sau inhibă slab) ChE in vitro,dar in vivo se metabolizează în compuşi cu puternică acţiune inhibitoare.

Din punct de vedere a toxicităţii,insecticidele organofosforice se grupează în:
- foarte toxice: Paration,Metilparation,TEPP,Schradan,EPN,Sistox;
- moderat toxice: DDVP, Diazinon;
- slab toxice: Dipterex, Clortion (tab.82).

Toxicitatea depinde de:

- distributia tisulară, în funcţie de coeficientul de partaj lipide/apă; cînd acesta este crescut (substanţe liposolubile) se pătrunde cu uşurinţă în nerv, blocînd conducerea nervoasă şi inhibînd o mare parte din colinesterază; cînd coeficientul este mic (substanţe hidrosolubile), nu este posibilă pătrunderea în axon, dar se acţionează asupra colinesterazei la nivelul sinapselor ;
- stabilitate la hidroliză în mediu apos ;
- posibilitate de detoxicare in vivo sau, din contra, de transformare într-o substanţă mai toxică ;
- afinitate pentru un anumit tip de esteraze;
- posibilitatea de a atinge concentraţia toxică înainte de a suferi detoxicare sau distribuire în ţesuturi mai rezistente ;
- stabilitate în organism a complexului toxic-colinesterază.

Simptomatologie

Deşi nu există un paralelism absolut între scăderea activităţii ChE şi intensitatea fenomenelor clinice (ceea ce denotă că nu întregul tablou clinic este consecinţa inhibării ChE) - s-a observat că primele manifestări toxice apar atunci cînd concentratia ChE a scăzut la 25-30% din normal.

Intoxicaţia acută apare după o perioadă de latenţă de cîteva minute pînă la cîteva ore, depinzînd de calea de absorbtie cantitatea de toxic resorbit şi de factori individuali. Schematic, intoxicaţia debutează printr-o fază muscarinică, apoi o fază nicotinică, urmată de fenomene nervoase centrale, ducînd la comă şi moarte.

- fenomenele de hiperexcitaţie vagală (efect muscarinic) sînt :

  - tulburări digestive şi hipersecreţia glandelor tractului digestiv: hipersalivaţie, greţuri, vărsături, diaree; colici prin contracţia muşchilor intestinali netezi şi tulburări sfincteriene;

  - tulburări respiratorii: rinoree, tuse, dispnee - prin spasm laringian şi bronsic si stimularea secreţiilor (nazale, bronşice);

- tulburări de vedere (în special la TEPP): mioză (intensitatea variază după natura toxicului şi gradul de intoxicaţie); pierderea acomodării la lumină ; hipersecreţie lacrimală; fotofobie.

tab.82. DL_{50} pentru principalele insecticide organofosforic

compusul	DL_{50} mg/kg oral, şobolan	Observaţii
DDVP	8o	
Dibrom	43o	
Fosdrin	6	
Fosfamidon	7,5 - 25	
Sistox - produs tehnic	7,5	
- izomer tionic	3o	
- izomer tiolic	1,5	
Metasistox	6o	
Amiton	3 - 7	
Paration	3,5 - 12,5	doza letală pentru om:1oo mg oral, 5oo mg prin contact cutanat,1 pic.prin contact cu mucoasele
Metilparation	15 - 25	
Clortion	5oo-15oo	
Dicapton	33o- 4oo	
Diazinon	1oo- 18o	
Timet	1,1- 2,3	
Tiometon	85- 2oo	
Disistox	2,6-12,5	
Rogor	25o- 265	
Malation	15o-1156	
Gusation	16- 18	
Etion	16o- 21o	
Dipterex	3oo- 6oo	
EPN	1o- 5o	
TEPP	2	
Sulfatep	5	
Fostex	25oo	
OMPA	12	
Dimefox	7,5	

- tulburări cardiovasculare: bradicardie, hipotensiune, pînă la colaps.
- fenomenele neuromusculare (efect nicotinic) debutează cu tresăriri musculare, fibrilații, crampe musculare, apoi se continuă cu incoordonare motorie, convulsii tonico-clonice, rigiditate, cianoză;
- fenomenele caracteristice atingerii sistemului nervos central (excitație, apoi inhibiție) sînt : cefalee, amețeli, stare depresivă, somnolență sau insomnie, astenie marcată, uneori confuzie mintală.

De fapt, apar în primul rînd semnele datorită inhibării ChE la nivelul porții de pătrundere, urmate de manifestările rezultate prin absorbția toxicului în întregul organism. Astfel, predomină tulburări digestive (per oral), respiratorii (prin inhalare), transpirații (cutanat), mioză (proiectare în ochi).

Formele clinice se clasifică, după gravitate, în :
- forma ușoară: cefalee, amețeli, grețuri, lipotimie, crampe abdominale, diaree, care dispar în cîteva zile ;
- forma medie: debutul este același, dar fenomenele digestive sînt mai severe și se adaugă mioză (cu dificultate de acomodare), sialoree, dizartrie, dispnee, anxietate, astenie, hipotermie;
- forma gravă: predomină fenomenele respiratorii (edem pulmonar) și nervoase ; poate surveni moartea (în primele 24 ore) prin colaps sau asfixie (paralizia mușchilor respiratori sau inhibiție corticală a centrului respirator bulbar); secrețiile bronșice pot de asemenea să obstrueze căile respiratorii. S-au descris și atingeri hepato-renale;
- forma mortală: tulburările clinice sînt extrem de grave și moartea se produce în cîteva ore.

Există și forme disociate monosimptomatice (digestive pure, sau pulmonare, neurologice) care fac diagnosticul dificil.

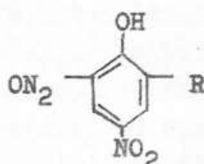
Intoxicația cronică este de natură profesională (în agricultură, mai puțin în industrie) prin absorbirea unor cantități mici de toxic (cu efecte subclinice) care însă pot cumula. Apare fie forma ușoară de intoxicație acută, fie forma cronică,

constînd din : cefalee, astenie, amețeli, modificare de comportament, fibrilatie musculară (localizate la marginile limbii), sialoree, transpiratii, tulburări digestive discrete, opresiune toracică.

Tratament - (v.fasc.II. p.144).

V. Insecticide dinitrofenolice

Apărut în 1892, dinitro-orto-crezolul (DNOC) a fost acceptat ca insecticid, cu toate desavantajele sale (toxicitate mare pentru om; fitotoxicitate; putere de colorare). Ulterior au fost introduși și alți dinitro-ortoalchili, cu formula generală:

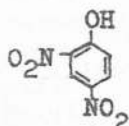


R = alchil

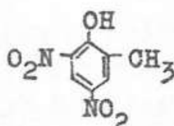
Toți dinitro-o-alchilfenolii au acțiune insecticidă (de ingestie și contact), acaricidă, fungicidă și ovicidă (fiind în acest caz superiori organoclorurațelor. Acțiunea insecticidă se bazează pe creșterea consumului de oxigen și perturbarea sistemelor oxido-reducătoare din organismul insectei.

Principalii reprezentanți sînt:

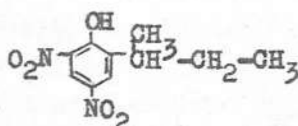
- dinitro-fenol (DNP), utilizat în special la impregnarea lemnului
- DNOC (Selinon, Sandolin), 2,4-dinitro-ortocrezol , cel mai folosit din acest grup :
- Dibutox (DNBP, Dinoseb), 2,4-dinitro, 6-butilsecundar-fenol) și esterul său acrilic (Ac. icid);
- Dinex (DNCHP), 2,4-dinitro-o-ciclohexil-fenol.



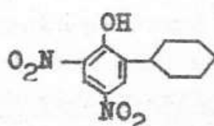
DNP



DNCC



Dibutox



DNCHP

Dinitrofenolii sînt pulberi cristaline, galbene, extrem de amare, puţin solubile în apă. Sînt utilizate obişnuit sub forma sărurilor de sodiu şi amoniu. Produsele tehnice sînt lichide emulsionabile, galben-brune, cu miros caracteristic de fenol, uşor volatile.

Pătrunderea are loc pe cale respiratorie (pulberi, aerosoli), digestivă (prin înghiţirea unei cantităţi din toxicul inhalat ; din eroare ; accidental; voluntar, în scop de sinucidere), transcutanat (în special DNP şi Dibutox) şi prin mucoase.

In organism (în ficat) dinitrofenolii sînt reduşi la diamino-fenoli ; în lipsa integrităţii funcţionale a ficatului, reducerea are loc numai parţial, rezultînd amino-nitro-fenoli, care se elimină renal şi sînt evidenţiati în urină cu reactia Derrien. Dinitro-fenolul se metabolizează în acest mod aproape în totalitate. Dibutox prezintă următorii metaboliţi: derivatul diamino; amino-nitro; azoderivaţi, precum şi dibutox nemodificat (în cantitate proporţională cu gravitatea intoxicaţiei). In cazul DNOC, metabolitul principal este necunoscut, iar eliminarea ca atare este minimă (1-2%), de aceea DNOC se dozează în sînge şi nu în urină.

Dinitrofenolii sînt substanţe toxice (tab.83), doza letală la om fiind de 1-3 g (există şi subiecţi hipersensibili). Au efect cumulativ, deci la contactul continuu cu doze mici (profesional) poate apărea brusc o simptomatologie severă.

tab.83. Toxicitatea derivaţilor dinitrofenoliei

compusul	DL_{50} mg/kg pe cale orală, la şobolan	Doza (mg/kg) care determină moartea tuturor animalelor prin contact cutanat (o singură aplicare).
DNP	3o	5oo
DNOC	3o	-
DNBP (Dibutox)	37-4o	5oo
Acricid	165	-
DNCHP	65	1oo

Aceste substanţe prezintă un mecanism de acţiune toxică comun, constînd din decuplarea fosforilării oxidative, cu scăderea concentraţiei adenozintrifosfatului (ATP). In consecinţă,

energia rezultată din oxidarea glucidelor nu mai este utilizată de celule în mod normal, ci se pierde sub formă de căldură, rezultînd creşterea metabolismului bazal, iar cînd posibilitatea de termoreglare este depăşită, creşterea temperaturii corporale. Deoarece ATP nu poate fi sintetizat, creşte concentraţia AA (acid adenilic) şi a fosfatului anorganic; paralel scade concentraţia glicogenului hepatic şi muscular. Leziunea biochimică - accelerarea proceselor oxidative ale consumului de oxigen şi a metabolismului bazal - este urmată de leziuni la nivelul ficatului, miocardului şi a muşchilor scheletici (care în cazuri grave intră în rigiditate). Toxicitatea este crescută de temperatură exterioară, prin stimularea metabolismului celular general şi prin împiedecarea pierderii căldurii din corp.

Derivaţii dinitrofenolici posedă de asemenea acţiunea corosivă de tip fenolic (dar mai puţin intensă) pentru tegumente şi mucoase; acţiune directă asupra scoarţei şi centrilor subcorticali (stimulare, apoi inhibiţie); lezează tubii renali, determinînd necroză.

Simptomatologia este caracterizată prin tulburări nervoase şi criză hipertermică, fenomenele fiind dependente direct de concentraţia toxicului în sînge. După un timp de latenţă (cînd concentraţia în sînge a ajuns la un anumit nivel) apar următoarele simptome :

- euforie, hiperactivitate (2-3 mg% DNOC în sînge), constituie semnalul de alarmă;
- cefalee, transpiraţii, sete, (3-4 mg%);
- greţuri, vărsături, crampe, anorexie, fatigabilitate, nelinişte insomnie, sclerotice galbene (4-5mg%) ;
- polipnee, tahicardie, hipertermie (peste 40°C), transpiraţii abundente şi sete intensă, care duc la deshidratare masivă; după anxietate urmează apatie (5-6,5 mg %);
- tahicardie, hipotensiune, convulsii (6,5-7 mg%).

Moartea se produce prin şoc termic, colaps central sau edem pulmonar.

In expunerea cronică pot apărea :

- tulburări generale : transpirații, cefalee, amețeli, astenie, adinamie, sete, pierdere ponderală ;
- semne digestive : anorexie, grețuri, vărsături, colice, diaree, (fecalele sînt colorate în galben);
- atingere hepato-renală (subicter ; oligurie);
- polinevrite (prin atingerea nervilor periferici);
- manifestări cutanate: dermite prin sensibilizare; iritația tegumentelor și mucoaselor;
- modificări sanguine: agranulocitoză, pancitopenie.

Tratamentul constă în :

- în caz de ingerare: spălături stomacale cu apă cu adaus de sulfat de sodiu (3o g/litru) sau provocare de vărsături (preferabil): în caz de contact, se decontaminează tegumentele prin spălare abundentă cu apă și săpun;
- asigurarea pierderii de căldură: menținerea intoxicatului în repaus în cameră răcoroasă (cu curenți de aer), împachetări reci, pungi de ghiață; eventual clorpromazină (ca hipotermizant);
- aport suplimentar de oxigen (oxigenoterapie);
- reechilibrare hidroelectrolitică: mari cantități de băuturi reci cu glucoză 4o g ‰ și NaCl 9 g ‰ (sau în perfuzie);
- suprimarea agitației : barbiturice cu acțiune rapidă.

Examen anatomopatologic: rigiditatea cadaverică este imediată; se observă congestie pulmonară difuză; în formele cronice, hipertrofie și steatoză hepatică, scleroză renală.

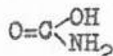
VI. Insecticide carbamice

Introduse în practică mai recent (după 1956), primul insecticid carbamic - dimetanul - a fost sintetizat în cursul unor cercetări privind compuși cu acțiune insectifugă.

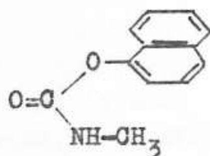
Considerați la început ca netoxici pentru om, experiența a dovedit că pot determina intoxicații similare - dar mult mai puțin grave - celor provocate de organofosforice.

Intoxicarea insectelor - prin contact, ingestie, inhalare - se manifestă prin fenomene asemănătoare insecticidelor organofosforice, denotînd același mecanism toxic. Unii derivați car-

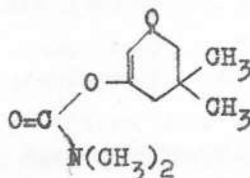
bamici au şi acţiune sistemică.

Insecticidele carbamice sînt esteri sau săruri ale acidului carbamic : 

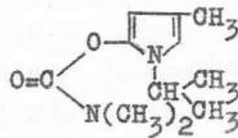
- Sevin (Carbaril), metil-carbamat de alfa-naftol;
- Dimetan, dimetil-carbamat de dimetil-dihidră-rezorcinol;
- Izolan, dimetil-carbamat de izopropil-metil-pirazolil.



Sevin



Dimetan



Izolan

Cel mai utilizat în prezent este Sevin, care înlocuieşte pe DDT, în domeniile în care acesta este contraindicat.

Sînt pulberi incolore sau slab gălbui, cristaline (Sevin, Dimetan) sau lichide incolore pînă la brun-roşcat (Izolan); sînt insolubili în apă, solubili în solvenţi organici (Sevin,Dimetan); Izolan este solubil în apă şi solvenţi organici (etanol, acetonă), puţin solubil în petrol.

Pătrunderea are loc pe toate căile: digestivă, respiratorie, cutanată. Sevin este hidrolizat la acid-metil-carbamic şi alfa-naftol, iar acesta eliminat sub formă de glucurono-conjugat,solubil.

Toxicitatea pentru om şi mamifere este variabilă (tab.84). Sînt inhibitori ai colinesterazei, dar inhibarea este de durată mai scurtă decît în cazul organofosforicelor, ceea ce explică simptomatologia asemănătoare, dar mai puţin gravă.

In intoxicaţie acută (prin ingerare masivă sau repetat de doze moderate) se observă :

- tulburări digestive: greţuri, vărsături, creşterea peristaltismului intestinal, colice;
- hipersalivaţie, hipersecreţia lacrimală şi nazală;

tab.84. DL_{50} şi doza letală la om a insecticidelor carbamice

compusul	DL_{50} mg/kg oral, şobolan	doza letală la om (g)
Sevin	500	70
Dimetan	150	20 - 30
Izolan	14	6

- tulburări respiratorii: tuse, dispnee, foarte rar edem pulmonar;
- tulburări neuromusculare: tremor, fibrilatii musculare, mişcări convulsive;
- tulburări de vedere: mioză, fotofobie;
- fenomene iritative (numai la Dimetan): eritem, prurit, conjunctivită.

Evoluţia este în general benignă. Rareori survine moartea, prin asfixie sau stop cardiac.

După încercarea de a elimina toxicul (la ingerare) sau decontaminare (la contact) se aplică tratamentul identic ca pentru organofosforice.

VII. Insecticide organosulfurate

Unul din primele insecticide din această grupă a fost fenotiazina, astăzi complet abandonată. In prezent se folosesc:

1. Sulfone

- Tetradifon (Tedion), triclorfenol-paraclorfenil-sulfonic, utilizat mai mult ca acaricid ;

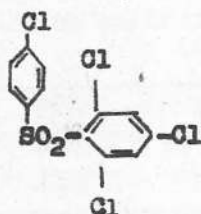
2. Sulfonaţi

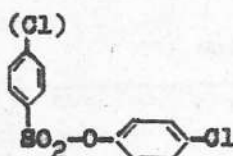
- Fenizon (PCPBS), p.clorfenil-benzensulfonat
- Clorfenizon (Ovofran, Oven), p.clorfenil-p-clorbenzen-sulfonat

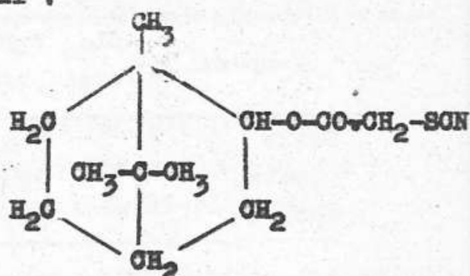
3. Tiocianaţi

- Letani : Letan I $Cl-C_6H_4-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-SCN$
  Letan II $CH_3-(CH_2)_3-O-(CH_2)_2-O-CH_2-SCN$
  Letan 70 $SCN-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-SCN$

- <u>Tanit,</u> tiocian-acetat de izobornil :







Tetradion

Fenizon
(Clorfenizon)

Tanit

Sulfonele și sulfonații nu sînt toxici pentru om. La tiocianați , toxicitatea este redusă, dar au acțiune iritantă apreciabilă. DL_{50} pentru Tanit este de looo mg/kg (oral, sobolan).

VIII. <u>Alte insecticide organice</u>

Folosite deseori și ca acaricide, fac parte din această categorie :

- <u>clorbenzilat</u> (ester etilic al acidului diclorbenzilic)
- <u>Aramit,</u> clor-etil-sulfit de (terțiar-butil-fenoxi)izopropil
- <u>Keltan (DTMC),</u> bis (p.clorfenil)-tricloretanol

(v."Acaricide")

Keltan dă tulburări nervoase (excitație, convulsii, uneori manifestări psihice), digestive și cutanate.

- <u>Naftalen</u>

(v.fasc.II.,p.244)

IX. <u>Uleiuri de petrol și de gudron</u>

1. <u>Uleiuri de petrol</u> (minerale): acțiunea insecticidă a țițeiului a fost observată încă din 1787 (Goeze), dar utilizarea datează din 1865.

Uleiurile minerale sînt un amestec complex și nedefinit de hidrocarburi superioare (alcali, cicloalcali, alchene, aromatice). Dacă conținutul în hidrocarburi nesaturate și aromatice este mare, sînt și fitotoxice, datorită formării de peroxizi,

apoi de acizi, corosivi pentru plante.

2. Uleiuri de gudron (carbolineo) sînt subproduse de la distilarea uscată a cărbunelui. Acţiunea insecticidă (şi fungicidă) se datoreşte compuşilor aromatici (fenoli, polifenoli, etc.).

Uleiurile minerale şi de gudron acţionează prin asfixie mecanică - astupînd porii cutanaţi care permit schimburile gazoase ale insectei. Dezavantajul îl constituie faptul că se produce, prin acelaşi mecanism, şi distrugerea plantei (obstruarea stomatelor), deci tratamentul nu poate fi executat decît în timpul opririi vegetaţiei, contra insectelor şi larvelor în stare de hibernare. In plus, uleiurile de huilă acţionează toxic şi prin conţinutul lor în fenoli şi amine aromatice.

Pentru om, uleiurile sînt :

- cancerigene, contribuind la poluarea atmosferei cu substanţe cu potenţial carcinogen;
- fotosensibilizante, datorită fluorescenţei lor.

X. Insecticide vegetale

Proprietăţile insecticide ale unor plante au fost de mult cunoscute. In prezent, din cele aproximativ 2ooo de plante insecticide, doar 1o-12 au utilitate practică; cantitatea de insecticide de origină vegetală reprezintă numai 1% din totalitatea insecticidelor folosite.

Avantajele lor constau în : lipsa remanenţei; toxicitatea redusă pentru om (cu excepţia nicotinei); posibilitatea utilizării contra insectelor rezistente la alte insecticide. Marele dezavantaj îl constituie costul ridicat. S-a încercat utilizarea unor produse sintetice (piretroizi) cu acţiunea similară insecticidelor vegetale.

Acţiunea insecticidă se bazează pe stimularea, apoi paralizia sistemului nervos.

Insecticidele vegetale sînt :

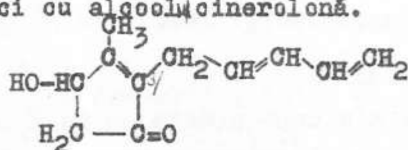
1. Piretru, piretrine

Piretrul a fost întrebuinţat ca insecticid în Extremul Orient cu 2ooo de ani în urmă, de unde a pătruns în Europa la

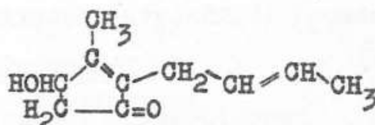
începutul sec.XIX. Peste un secol, marea majoritate a producției de piretru provenea din Kenya și, cu toată apariția insecticidelor de sinteză, producția de piretru a depășit, în 1961,10.000 tone pe an.

Insecticidul se extrage din florile pulverizate de piretru, plantă exotică din genul Chrisanthemum (fam.Compositeelor) (care conține 2-3 % principii activi. Aceștia sînt :
- piretrina I si II - esteri ai piretrolonei
- cinerina I și II - esteri ai cinerolonei

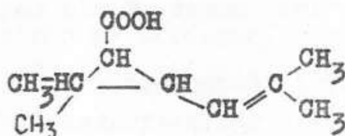
Piretrolona este un derivat de ciclopentanonă esterificat cu acidul crizantem-monocarboxilic (piretrina I) sau esterul monometilic al acidului crizantem-dicarboxilic (piretrina II), ambii acizi derivînd de la acidul caronic, cu structură ciclopropanică. Cinerinele I și II sînt esterii acelorași acizi crizantemici cu alcoolul cinerolonă.



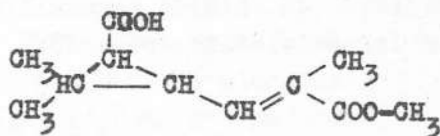
piretrolona



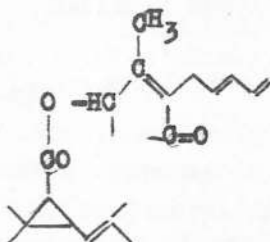
cinerolona



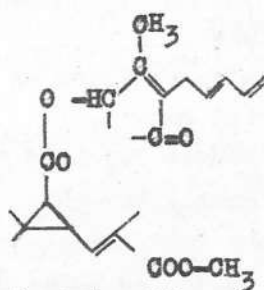
ac.crizantem-monocarboxilic



esterul metilic al ac.crizantem-dicarboxilic



piretrina I



piretrina II

Piretrinele sînt lichide uleioase, brune, se descompun sub acţiunea umidităţii si luminii, pierzînd activitatea insecticidă.

Pentru insecte, pulberea de piretru este un toxic puternic al sistemului nervos, producînd rapid paralizie; dacă doza nu este suficientă, paralizia este trecătoare si insecta îşi revine, fapt datorit prezenţei unei esteraze care hidrolizează toxicul. Se adaugă la insecticid şi unele substanţe sinergice (de ex.butoxidul de piperonil) cu acţiune mai lentă, cînd activitatea insecticidă creşte de peste 10 ori.

La om, intoxicaţiile au loc pe cale orală (accidental, prin confuzie, sau neglijenţă), respiratorie (inhalare de pulbere) sau cutanată (intoxicaţie profesională).

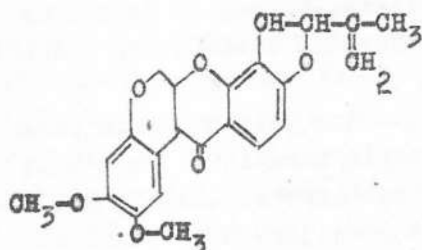
S-au descris cazuri de intoxicaţii uşoare cu piretrine, manifestate prin:
- fenomene toxice: digestive (prin ingerare); greţuri, vărsături, colice, diaree; nervoase: cefalee, ambliopie, ameţeli, secuse musculare chiar convulsii (la copii); respiratorii: bradipnee, angoasă, opresiune respiratorie; cardiovasculare: hipotensiune, aritmie, tendinţă la lipotimie şi sincopă;
- fenomene alergice (prin contact cu pulberea): prurit, erupţii urticariene, rinoree, astm.

2. Rotenona

Din rădăcinile şi frunzele plantei tropicale Derris elliptica (fam. Leguminoase) s-a extras principiul activ rotenona (5-6%). Sub numele de tuba (Asia) şi cubé, timbo (America de Sud), planta era utilizată de localnici pentru uşuratul pescuitului, căci toxicul exercită asupra peştilor o acţiune stupefiantă. Intrebuinţarea ca insecticid datează din 1848.

Rotenona este un polifenol cu funcţie cetonică; ea este însoţită în plante de alte trei substanţe asemănătoare: Dequelina, Tefrosina şi Toxicarolul, dar cu activitate insecticidă foarte redusă.

Rotenona este o substanţă solidă, incoloră, solubilă în



solvenți organici, ușor oxidabilă, termolabilă. Are acțiune lentă, de aceea se asociază cu piretru (acțiune de șoc). Nu este fitotoxică.

Intoxicația acută se manifestă prin :

- fenomene toxice (prin ingerare doza mortală pentru om este o,3-o,5 g/kg corp) ca la piretrine, cu iritație mai marcată a tractului digestiv;

- fenomene alergice (prin contact; accentuate): dermite (eritem, papulă, veziculă - deci aspect de arsură); rareori eritrodermie exfoliativă; atingerea mucoaselor oculare (conjunctivite, keratite), nazale (rinite), bucale (stomatite, gingivite) și respiratorii (laringite, bronșite).

In administrarea i.v. determină moarte prin asfixie.

In tab.85 sînt înscrise valorile DL_{50} pentru piretru și rotenonă.

tab.85. Valorile DL_{50} pentru piretru și rotenonă

produsul	DL_{50} mg/kg, oral, șobolan
piretru	15oo
rotenonă	15oo (pulbere plantă); 132 (cristalizată)

3. Nicotina - (v."alcaloizi").

4. Veratrina (v.fasc.IV., p.179)

In tab.86 sînt trecute toxicitățile diferitelor insecticide organice, în comparație cu DDT = 1.

tab.86. Comparaţia toxicităţii diferitelor insecticide organice (comparativ cu toxicitatea DDT = 1) (după Vallet)

compuşi cu toxicitate mai mică decît DDT		compuşi cu toxicitate egală cu a DDT		compuşi cu toxicitate mai mare decît DDT	
		- organoclorurate			
DDD	1/5	DDD	1	Aldrin	2
Metoxiclor	atoxic			Dieldrin	4
Pertan	atoxic			Endrin	1o
HCH	1/2			Izodrin	1o
Lindan	1/2			Heptaclor	8
Clordan	1/2			Toxafen	2-4
Tiodan	1/2				
		- organofosforice			
Clortion	1-1/2	Dicapton	1-1/2	Fosdrin	9-1o
Dipterex	1-1/2			Fosfamidon	9-1o
Malation	1/3-1/4			Sistox	8
				Metasistox	3
				Paration	1o
				Metilparation	9
				Diazinon	2
				Tiometon	3
				Rogor	2
				Gusation	1o
				Etion	2
				EPN	8
				TEPP	11-12
				Sulfatep	12-13
				OMPA	9
				Dimefox	9
		- carbamati			
Sevin	1/2	Dimetan	1	Izolan	8-9
		- organosulfurate			
Tetradifon	atoxic				
Fenizon	atoxic				
Clorfenizon	atoxic				
		- alte insecticide organice			
Clorbenzilat	atoxic				
Keltan	1/2				

Toxicologie analitică

Insecticide organoclorurate

Izolare:

- DDT : izolarea se bazează pe solubilitatea selectivă în benzen, acetonă, xilen sau eter de petrol.

a) din produse solide (alimentare, tehnice, etc.): se extrage cu unul din solvenții menționați, iar după filtrare, lichidul se evaporă la sec.

b) din lichide (băuturi, soluții de stropire, etc.): din cauza formării emulsiilor la agitarea produsului de analizat cu solvenții, se tratează înaintea extragerii, cu Na_2SO_4 anh. ; produsul pulverizat obținut, este extras într-o coloană, cu acetonă.

c) din lichidele biologice : se extrage prin metoda Stas-Otto, cu eter din mediu acid. Pentru a evita eventualele modificări structurale în timpul operațiilor metodei Stas, este recomandată extragerea insecticidelor organoclorurate prin epuizarea cu acetonă, eter sau cloroform, a produsului; este apoi acidulat și solidificat cu Na_2SO_4.

- Derivații organoclorurați policiclici : se extrag ca și DDT.
- HCH : se extrage ca și DDT, folosind însă ca solvent numai acetona sau diclormetan.

Identificare

1. Reacții de precipitare și de culoare

- pentru DDT:

a) clorul hidrolizabil: rezidiul de la evaporarea solventului organic este supus saponificării prin fierbere cu KOH alcoolic (la reflux) timp de 30 min. Ionul clor eliberat este identificat cu azotat de argint.

b) reacția Fujiwara: (identificarea radicalului-CCl_3); rezidiul se încălzește cu KOH (granule) și piridină; apare o culoare roșie. În varianta Stiff și Castillo, se încălzește rezidiul pe B.M. la 80° cu 2 granule de KOH și 2 ml soluție

de xanthidrol o,4% în piridină; stratul piridinic se colorează în roşu intens cu DDT şi clordan şi în violet cu toxafen.

c) <u>reacţia de nitrare:</u> rezidiul se încălzeşte pe B.M. cu amestec nitrant (HNO_3 fumans şi H_2SO_4 conc. 1:1) ; lichidul se diluiază cu apă şi se răceşte. Se extrage cu eter sau acetonă; stratul organic se spală cu NaOH 4%, pînă cînd lichidele de spălare sînt incolore. Se spală apoi cu apă distilată sau cu soluţie saturată de NaCl pentru îndepărtarea urmelor de alcalii. Extractul eteric se evaporă:
- rezidiul se reia cu benzen şi se tratează cu KOH alcoolic 5%, cînd apare o culoare albastră ;
- rezidiul se reia cu acetonă sau metil-etil-cetonă şi se tratează de asemenea cu KOH alcoolic 5%, cînd apare culoarea albastră-violacee.
- pentru <u>HCH</u>:

a) <u>clorul hidrolizabil:</u>
- rezidiul este saponificat cu KOH alcoolic (metoda Stepanov), apoi se identifică ionul clor cu $AgNO_3$;
- rezidiul se tratează cu Zn + acid acetic.

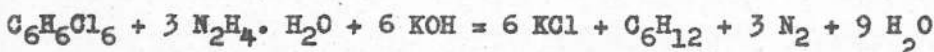
Identificarea HCl prin această metodă dă rezultate incerte în toxicologie, dar satisfăcătoare pentru identificarea produsului pur.

b) <u>declorinarea totală:</u> metoda se aplică pentru toate insecticidele organoclorurate şi constă în :
- reducerea cu amidură de sodiu, cînd rezultă clorură alcalină:



$$R\text{-}Cl + NaNH_2 = R\text{-}NH_2 + NaCl$$

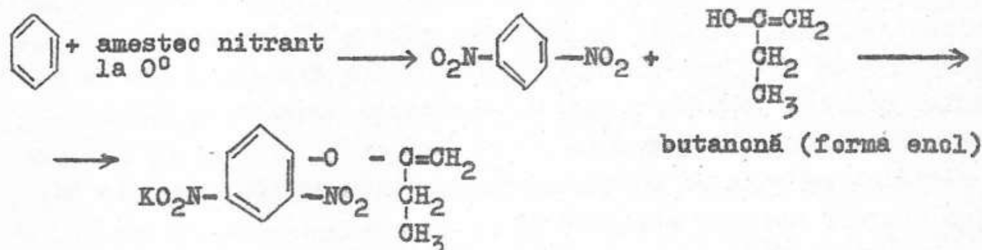
- reducere cu hidrat de hidrazină în mediu alcalin în prezenţa Pd pulbere (catalizator), cînd are loc declorinarea completă şi formarea de clorură alcalină ;



$$C_6H_6Cl_6 + 3\ N_2H_4\cdot H_2O + 6\ KOH = 6\ KCl + C_6H_{12} + 3\ N_2 + 9\ H_2O$$

c) <u>reacţia Schechter - Hornstein (modificată de Henhock-Lawson)</u>: rezidiul este supus declorinării sub acţiunea hidrogenului născînd, prin fierbere cu zinc şi acid acetic glacial, timp

de 3 ore, cînd se formează benzen. Acesta este antrenat cu un curent de CO_2 (rezultat din decarboxilarea la cald a acidului malonic, adăugat în vasul de declorinare) şi captat în amestec nitrant. Se formează dinitrobenzen, care cu butanona (sau acetona) în mediu alcalin, dă culoarea violetă (reacţia Pearce):



- pentru Aldrin:

a) reacţia Danish-Lidov : rezidiul se reia cu hexan şi se tratează fenilazidă ($C_6H_5N_3$), cînd se obţine fenildihidrotriazol. După evaporarea solventului, se cuplează cu sarea de diazoniu a 2,4-dinitroanilinei, cînd se obţine o culoare roşie. Reacţia este specifică aldrinului.

- pentru Clordan: se execută următoarele reacţii :

- rezidiul solvit în metanol şi încălzit la fierbere pe B.M. cu monoetanolamină, dă o culoare roz ;

- rezidiul reluat cu metanol şi încălzit la fierbere cu betanaftol şi piridină, dă o culoare violetă, colorimetrabilă la 53o-57o nm.

2. Cromatografie : din băuturi (vin, suc de struguri) tratate cu Na_2SO_4 crist. în proporţie de 2o%, derivaţii organocloruraţi sînt extraşi cu eter de petrol şi spotaţi pe plăci de silicagel ; eluarea se realizează cu eter de petrol (p.f.4o-65°) şi alcool metilic (99:1). Revelarea se face prin pulverizare cu reactiv Mitchell şi apoi iradiere timp de 2o min. în u.v. (264 nm). Reactivul Mitchell se prepară din : azotat de argint 1,7 g solvit în 5 ml apă, 2-fenoxi-etanol 1o ml, acetonă ad 2oo ml ; se adaugă 2 pic. perhidrol (are stabilitate 15 zile în sticle brune). Produşii sînt identificaţi pe baza Rf-urilor specifice.

3. Spectrofotometrie în u.v.

produsul	u.v. (maxime) etanol	H_2SO_4 o,1 N
DDT		236, 266, 276
metoxiclor	228	
aldrin	29o-31o	
dieldrin	229	
eldrin	224	

Insecticide organofosforice

Izolare: datorită marii varietăţi structurale a pesticidelor organofosforice, nu există o metodologie sistematică pentru izolarea şi identificarea acestor compuşi. Izolarea se execută prin :

a) distilarea sau antrenarea cu vapori de apă; distilatul este supus hidrolizei acide pentru eliberarea radicalului fosforic sau alcaline, pentru eliberarea radicalului organic; randamentul distilării este redus.

b) extragere cu solvenţi organici (nemiscibili cu apă: benzen, cloroform, diclormetan, tetraclorură de carbon, hexan, metiletilcetonă, sau miscibili: etanol, acetonitril, izopropanol). Epuizarea se realizează prin agitarea directă a produsului cu solventul sau prin epuizarea produsului (deshidratat în prealabil cu Na_2SO_4 anhidru) în aparate de tip Soxhlet sau coloane cromatografice.

Purificare: se execută numai în cazul extragerii cu solvenţi organici şi anume, rezidiul de la evaporarea solventului poate fi:

- reluat cu solvenţi polari sau nepolari ;
- trecut peste coloane cromatografice cu florizil, silicagel, oxid de Al sau Mg, celită, cărbune activ, care reţin în special pigmenţii şi cerurile (din produse alimentare). De pe coloană, produsul este eluat cu $CHCl_3$, metanol, eter de petrol, etc. Laws şi Webley reunesc ambele variante, ceea ce le permite separarea

organofosforicelor în trei categorii, după următoarele scheme: (după Castagnou):

macerat al suportului organic în diclormetan
↓
extracție cu petrol + metanol și apă 15%

petrol
↓
trecere pe coloană de alumină
↓
I-a eluție cu petrol → II-a eluție cu amestec de petrol cu 15% eter
↓ (I-a eluție): clortion, disiston, diazinon, metilparation, thimet.
↓ (II-a eluție): gusation, malation

fază apoasă
↓
trecere pe coloană de cărbune
↓
eluare cu $CHCl_3$
↓
metildemeton, dimefox, rogor, fosdrin, etc.

Identificare

1. Metode chimice

a) metode colorimetrice

- hidroliză acidă și oxidare, cu eliberarea radicalului fosforic și identificarea acestuia sub formă de fosfomolibdat sau albastru de molibden. Reacția nu este specifică;
- hidroliză alcalină (de obicei în mediu alcoolic), cînd se eliberează radicali organici, de ex. nitrofenol (la paration, v. caiet de lucrări p.634), 2-izopropil, 4-metil, 6-pirimidol (la diazinon), acid fumaric (la malation) etc.:

$(C_2H_5-O)_2=P(=S)-O-$[pirimidină] + KOH → 2-izopropil-4-metil, 6-pirimidol

$(CH_3-O)_2=P(=S)-S-CH(-CO-O-C_2H_5)-CH_2CO-O-C_2H_5$ + KOH ⟶ $CH-COOH=CH-COOH$ acid fumaric

Acești radicali sînt puși în evidență prin reacții de culoare (paration, malation) sau absorbție în u.v. (diazinon),
- oxidare: compuși ca etion, etc., prin oxidare cu acid perbenzoic trec în derivați sulfonici, prin a căror hidroliză rezultă

formaldehidă, detectabilă cu acid cromotripic (fotometrabilă la 57o nm);

- formare de complecşi: dipterex, dibrom, DDVP, prin tratare cu soluţie alcoolică sau acetonică de hidroxid, dau complecşi colorați :

- piroliză: compuşii organofosforici clorurați, ca dipterex, eliberează la piroliză vapori de cloroform, decelabili prin reacţia Fujiwara.

2. Metode fizice

a) spectrofotometria în u.v. şi i.r., permite identificarea unor compuşi organofosforici;

b) fluorescenţa : unii derivaţi organofosforici prezintă, ca atare, ca metaboliţi sau ca produşi rezultaţi din diferite reacţii, proprietatea de fluorescenţă;

c) polarorafie: compuşii cu grupări NO_2 sau =C=S, se pretează unor metode de identificare şi dozare polarografică datorită caracterului lor oxidant sau reducător;

d) cromatografie (pe hîrtie, în strat subţire şi în fază gazoasă) oferă tehnici de mare specificitate şi sensibilitate în depistarea şi dozarea derivatilor organofosforici.

3. Metode enzimatice: datorită acţiunii de inhibare a ChE de către compuşii organofosforici, determinarea activităţii acestei enzime reprezintă un test biologic al intoxicaţiei. Scăderea nivelului activităţii ChE în plasmă şi hematii se interpretează astfel :-scăderi sub 2o% din valoarea normală : nu a avut loc absorbţie semnificativă ;

-scăderi de 2o-5o% din valoarea normală: sînt de obicei asimptomatice, dar constituie un semnal de alarmă;

-scăderi de 3o-7o% din valoarea normală: simptome iniţiale;

-scăderi de 9o-95% din valoarea iniţială: intoxicaţie gravă. Activitatea ChE prezintă o mare variatie individuală, dar pentru acelasi subiect, variaţiile în timp sînt relativ mici: de aceea, este necesar să se cunoască nivelul normal de activitate ChE, pentru a se putea aprecia efectul unei absorb-

ţii crescute, la un anumit subiect. Determinarea este utilă pentru supravegherea condiţiilor de muncă a persoanelor expuse, pentru diagnosticul şi prognosticul clinic, ca şi pentru stabilirea diagnosticului postmortem (pînă la 72 ore) pentru scopuri medicojudiciare.

B. I N S E C T I F U G E

Insectifugele sînt substanţele chimice care aplicate direct pe pielea omului (sau animalelor) scad procentul înţepăturilor de insecte (pe părţile neacoperite) cu min.90%.

Insectifugele nu omoară insectele, ci numai le îndepărtează. Se consideră că efectul nu se datoreşte unui miros sau gust repulsiv. Una din teoriile emise pentru explicarea actiunii repulsive este următoarea : se ştie că insectele se îndepărtează de om cînd acesta este înconjurat de o atmosferă cu un anumit grad de umiditate; ori, spectrul de absorbţie al acestor substanţe fiind de 449-467 cm^{-1} (asemănător celui al apei,- 457 cm^{-1}) insectele confundă emanaţiile repulsive cu acelea a vaporilor de apă şi se îndepărtează.

Incă din antichitate omul s-a apărat împotriva insectelor cu ajutorul fumului rezultat din arderea lemnelor, plantelor, uleiurilor, smoalei, etc. Mai tîrziu s-au utilizat camfor, piper, salicilat de metil, uleiuri eterice,etc. fără rezultate satisfăcătoare. Insectifugele folosite în prezent au rezultat din cercetările întreprinse începînd din 1940 pentru a proteja trupele aflate în regiunile tropicale. Ulterior, utilizarea s-a extins în zootehnie (pentru creşterea productivitătii animalelor producătoare de lapte) şi pentru protecţia seminţelor.

Condiţiile cerute unui insectifug sînt :

- să îndepărteze insectele, cel puţin 3-4 ore şi cu o cantitate minimă de insectifug; poate fi toxic pentru insecte, dar nu în

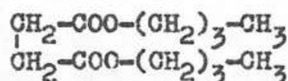
mod obligator;
- să nu fie toxic, iritant sau cu miros neplăcut ;
- să nu atace îmbrăcămintea, să fie stabil la acţiunea razelor solare şi suficient de eftin.

Eficacitatea insectifugelor se testează faţă de un produs standard, denumit insectifug M_{2020} (40% dimetilftalat, 30% etilhexandiol şi 30% dimetilcarbat).

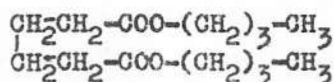
Principalele insectifuge aparţin următoarelor structuri:

a) esteri, de la:

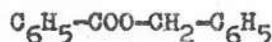
- acidul succinic :
  - dibutil succinat (Tabatrex)



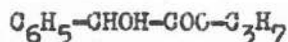
- acidul adipic:
  - dibutil adipat



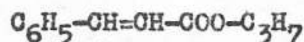
- acidul benzoic:
  - benzil benzoat



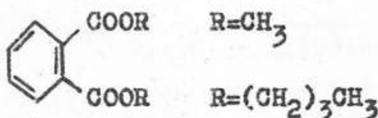
- acidul mandelic:
  - propil mandelat



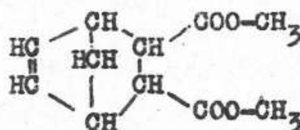
- acidul cinamic:
  - propil cinamat



- acidul ftalic:
  - dimetil ftalat (Repudin, NTM, DMP)
  - dibutil ftalat

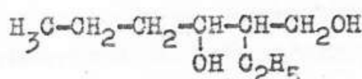


- acidul carbic
  - dimetil carbat

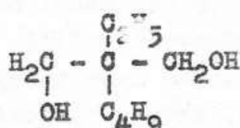


b) glicoli:

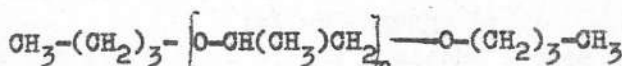
- etil-hexandion



- butil-etil-propandiol

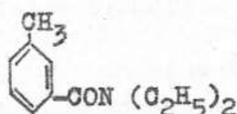


- butoxi-polipropilen-glicoli (BPG, Crag Fly Repellent)

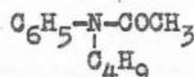


c) amide esteri:

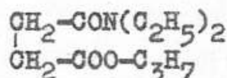
-N-dietil-toluamida (DET, Delfene)



- N-butil-acetanilida



- N-dietil-succinamat de propil



In tab.87 sînt prezentate valorile DL_{50} pentru unele insectifuge; se observă că toxicitatea acută este neînsemnată.

tab. 87. Valorile DL_{50} pentru unele insectifuge

produsul	calea de administrare	animal	DL_{50} mg/kg corp
dibutil succinat	oral	şobolan	8000
dibutil adipat	"	"	12.900
benzil benzoat	"	"	1900
dimetilftalat	"	"	8200
dibutilftalat	"	"	20.000
dimetilcarbat	"	"	1163
etil-hexandiol	"	"	1319
butoxi-polipropilenglicoli"		"	9100
dietil toluamida	"	"	2000

Toxicologie analitică

Dimetilftalat şi dibutilftalat

Izolare: din soluţii apoase acide cu solvenţi organici.

Identificare

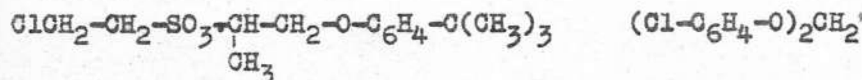
1. Metoda spectrofotometrică: în etanol, dimetilftalatul prezintă maximul la 275 nm, iar dibutilftalatul prezintă maxime la 221,230, 234, 240,, 274 şi 281 nm.

C. ACARICIDE

Acarienii sînt dăunători ai culturilor, paraziţi ai animalelor şi vectori ai unor viroze ale plantelor. In ultimele 2-3 decenii s-a observat înmulţirea lor, ca urmare a distrugerii duşmanilor lor naturali, din cauza insecticidelor organoclorurate şi a unor fungicide.

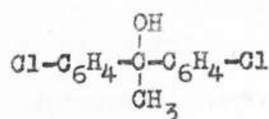
Principalele acaricide (unele avînd şi activitate insecticidă sau fungicidă) sînt :

- Karatan, crotonat de dinitro-(metil-heptil)-fenil (v."fungicide"
- Aramit, clor-etilsulfit.de (terţiar-butilfenoxi)-izopropil
- Neotran, (DCPM), bis (p.clorfenoxi)-metan
- Dimit (DMC), bis (p.clor-fenil)-metilcarbinol
- Keltan (DTMC), bis(p.clor-fenil)-tricloretanol (v."insecticide")
- Clorbenzilat, ester etilic ai ac.diclorbenzilic(v."insecticide")
- Clorbenzid (Clorocid), sulfura de p.clorbenzol, p.clorfenil
- Sulfenona, p.clorfenil-fenil-sulfona
- Tetradifon (Tedion), tetraclor-difenil-sulfona
- Ovotran (Clorfenizon, Ovex), p.clorfenil-p.clorbenzen-sulfonat (v."insecticide")
- Chinotionat, tritio-carbonat de chinoxalidină

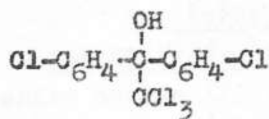


$ClCH_2-CH_2-SO_3-CH(CH_3)-CH_2-O-C_6H_4-C(CH_3)_3$ $(Cl-C_6H_4-O)_2CH_2$

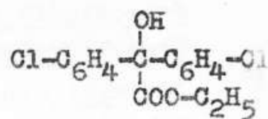
Aramit Neotran



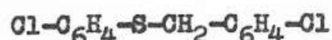
Dimit



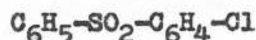
Keltan



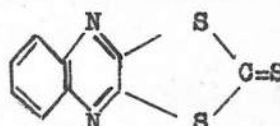
Clorbenzilat



Clorbenzid



Sulfenona



Chinotionat

In tab.88 sînt înscrise valorile DL_{50} pentru unele acaricide.

tab.88. DL_{50} pentru unele acaricide

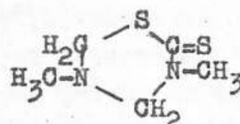
compusul	DL_{50} mg/kg, oral, şobolan
Karatan	98o - 119o
Aramit	39oo
Neotran	58oo
Dimit	5oo
Keltan	73o
Clorbenzilat	31oo
Clorbenzid	1o.ooo
Sulfenona	14oo -365o
Tetradifon	15oo
Ovotran (Clorfenizon)	2ooo
Chinotionat	2oo

D. NEMATOCIDE

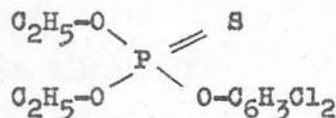
Nematozii (viermi inelari) sînt paraziţi ai plantelor cultivate. Nematocidele se aplică pe sol sau se injectează în sol, acţiunea toxică, la lichidele volatile producîndu-se prin vaporii degajati, iar produsele solide se descompun în sol, degajînd substanţe volatile.

Principalele nematocide sînt :

- derivati ai hidrocarburilor halogenate
  - Nemagon
  - DD (v."fumiganţi")
- derivaţi carbamici
  - Vapam (v."fungicide")
- derivati diazo
  - Milon, dimetil-tetrahidro-tiadiazin-tiono



- derivaţi tiofosforici
  - Nemacid (tiono-fosfat de dietil-diclorfenil



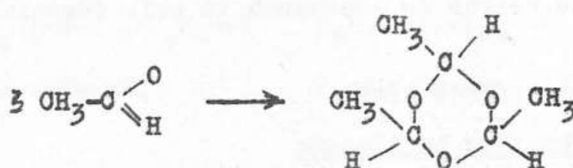
In tab.89 sînt prezentate valorile DL_{50} pentru unii nematocizi.

tab.89. DL_{50} pentru unii nematocizi

produsul	DL_{50} mg/kg, oral, şobolan
Nemagon	175
DD	140
Milon	500
Nemacid	27C

E. H E L I C I D E (M O L U S C I C I D E)

Singurul toxic activ împotriva acestor dăunători este: Metaldehida (Meta). Se știe că în mediu acid, acetaldehida se polimerizează - în funcție de temperatură - în doi trimeri izomeri: meta (solid) și para (lichid).



Cei trei compuși au proprietăți farmacologice diferite:

- acetaldehida este emetizant ;
- meta este convulsivant ;
- para este puternic hipnotic.

Metaldehida, condiționată în momeli, are proprietăți puternic atractive față de melci: în apropierea acesteia, glandele lor cutanate, secretă atît de intens mucus, încît animalul moare pe loc prin deshidratare.

(v.și fasc.II, p.343).

Toxicologie analitică

(v.fasc.II, p.35o)

F. R O D E N T I C I D E (ŞI TOXICE FOLOSITE PENTRU DISTRUGEREA ALTOR VERTEBRATE VATAMATOARE)

Generalităţi

Rodenticidele sînt substanţe chimice destinate protejării plantaţiilor, depozitelor alimentare, altor bunuri, împotriva rozătoarelor (şoareci, şobolani, veveriţe, etc.) şi prin extindere, a altor vertebrate (păsări, cîrtiţe, etc.) vătămătoare.

Ele au o importanţă deosebită, avînd în vedere posibilitatea transmiterii unor germeni patogeni, ca şi pagubele enorme produse în agricultură şi centrele populate (se apreciază că în oraşe, pentru fiecare locuitor există cel puţin un şoarece sau un şobolan, care consumă anual 12-3o kg alimente).

Mijloacele de luptă împotriva rozătoarelor se clasifică în :

- defensive: împiedecarea prin mijloace fizice, a invadării depozitelor, etc. de către rozătoare ;
- repulsive: metoda propusă în SUA constă în impregnarea ambalajelor produselor alimentare cu substanţe care determină repulsie rozătoarelor, ca: fluosilicat, derivaţi carbamici şi tiocarbamici, derivaţi policlorfenolici, acetat de dodecilamină, etc. Desavantajul metodei este că aceste substanţe, unele toxice pentru om, pot difuza din ambalaj în alimente ;
- ofensive: au drept scop uciderea animalelor prin :
  - mijloace mecanice (curse, capcane), cu efect limitat;
  - mijloace biologice, constau fie în favorizarea altor animale, duşmani naturali ai rozătoarelor, fie în răspîndirea de virusuri sau bacterii care produc la rozătoare boli transmisibile (metoda este periculoasă, căci poate determina îmbolnăviri şi la om):
  - mijloace chimice, cele mai folosite în prezent, sînt gazele sau vaporii toxici (în fumigaţii) sau toxice de ingestie (în momeli, prăfuiri, adaus în apa de băut).

A. Gaze si vapori toxici (în fumigații)

Acestea sînt :

- sufocante (determină edem pulmonar acut): cloropicrină, fosgen;
- vezicante (cauzează leziuni caustice ale tegumentelor și mucoaselor) : iperita;
- iritante (irită mucoasa oculară și căile respiratorii superioare): formol, amoniac, hidrogen sulfurat;
- toxice generale : acid cianhidric, bromură de metil, anhidridă sulfuroasă, sulfură de carbon, hidrogen fosforat.

Multe dintre acestea au acțiune mixtă.

Avînd în vedere toxicitatea lor pentru om, sînt folosite numai de persoane autorizate pentru deratizări masive în spații închise. Aspectele toxicologice au fost tratate în fascicolele anterioare.

B. Toxice de ingestie

Toxicele de ingestie sînt introduse în "momeli" conținînd, pe lîngă toxic, și un aliment, ales în funcție de preferințele alimentare ale dăunătorului; se pot folosi și prăfuiri sau adaus în apa de băut.

Substanțele utilizate sînt de natură vegetală, minerală și organică.

I. Rodenticide vegetale

1. Scilla maritima, plantă mediteraniană din familia Liliaceelor, a fost recunoscută ca raticid încă din sec.XIII de Mohamed Elga Faki. Principiul toxic raticid este un heterozid, scillirozidul. In varietatea albă a scillei maritime (ceapa de mare), heterozidul este hidrolizat de o enzimă specifică în timpul uscării plantei, cu eliminarea glucozei și a unui compus polioxidrilic și acetilat, de formulă asemănătoare scilarenului. De aceea planta - spre deosebire de varietatea roșie - nu este activă decît în stare proaspătă sau prin stabilizarea principiului activ (cu alcool prin autoclavare).

Este un raticid foarte selectiv - convulsivant, apoi

paralizant - și foarte puternic, dar moartea se produce lent, prin afectare renală (1o-12 zile).

Deși puțin toxic pentru om și animalele domestice, se citează totuși cazuri de intoxicație (la copii, prin ingerarea momelilor), cînd se observă :

- tulburări digestive prin hiperspasmodicitate: grețuri, vărsături, colice puternice, diaree ;
- contracții musculare (mușchi striați și netezi): crampe ale membrelor inferioare, fasciculații, tenesme vezicale cu hematurie, aritmie, putînd determina fibrilație ventriculară;
- tulburări nervoase : vizuale (mioză, ambliopie), convulsii (locale sau generalizate).

II. Rodenticide minerale

Cele mai des folosite sînt :

1. Fosfuri minerale : de zinc P_2Zn_3 (Zintan) și de aluminiu (Fostoxin). Ambele eliberează în stomac, în mediul acid, hidrogen fosforat, toxic puternic al SNC, care determină în final moartea prin edem pulmonar acut (v.fasc.II, p.74).

2. Fosfor alb, intră în compoziția "pastei fosforate", tot mai puțin utilizate ; atrage rozătoarele prin mirosul aliaceu, dar îndepărtează celelalte animale.

3. Derivații de arsen, As_2O_3, $Na_3AsO_4 \cdot 12\ H_2O$, $Ca\ (AsO_2)_2 + Ca_3(AsO_4)_2$, mult întrebuințați în trecut, sînt astăzi complet înlocuiți din cauza accidentelor generate

4. Săruri de calciu: acționează, fie prin causticitate (hidroxid de calciu) fie prin ocluzie digestivă (gips); sînt deci toxici indirecți.

5. Săruri de bariu (carbonat, fluorură, fluorosilicat, silicat), puțin folosiți în prezent ; toxicitatea ionului bariu este complexă (v.fasc.III.,p.176).

6. Săruri de taliu (bivalent); sulfat, acetat, sînt cele mai active raticide (de 4 ori mai toxice decît As_2O_3). Sînt însă toxici și pentru om (v.fasc.III,p.194), ceea ce a ocazionat, nu numai intoxicații accidentale, dar și voluntare (crime).

III. Rodenticide organice

I. Alcaloizi

a) <u>Strionina</u> (v.cap."alcaloizi")
b) <u>Varatrina</u> (v.fasc.IV, p.179.

2. Insecticide organoclorurate

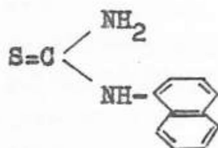
Se utilizează DDT, HCH, Clordan, Toxafen, Endrin; momelile trebuie să conţină cantităţi mari de insecticid pentru a fi eficiente (pînă la 50% DDT).

3. Derivaţi de tiouree

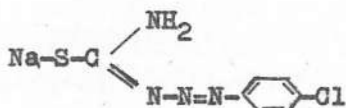
Studii efectuate în 1941 în SUA cu fenil-tiouree, privind neperceperea gustului său amar de subiecţii cu unele perturbări genetice ereditare, au demonstrat marea sa toxicitate pentru şobolan (asemănătoare strictinei). Greutatea aprovizionării cu Scilla în timpul războiului al doilea mondial, au impus încercarea înlocuirii acesteia cu fenil-tiouree; nu s-a reuşit însă, căci animalele nu o consumau din cauza gustului foarte amar. S-a trecut atunci la sintetizarea unor compuşi înrudiţi, la care acest dezavantaj să lipsească, menţinîndu-se toxicitatea selectivă pentru rozătoare. Astfel, s-a descoperit produsul Antu, urmat de alţi derivaţi de tiouree.

In prezent se folosesc :

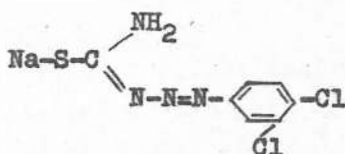
- alfanaftil-tiouree (Antu)
- N-paraclorfenil-diazotiouree (Promurit, Muritan)
- 3,4-diclorfenil-diazotiouree (Clorpromurit)



Antu



Promurit



Clorpromurit

La şobolan (şi mai puţin la celelalte rozătoare) derivaţii de tiouree determină somnolenţă, (ceea ce îi împiedică să fugă) urmată de vomismente, hipotermie, crize ataraxice. Toxicul determină creşterea permeabilităţii capilare, în special la nivelul plămînilor, moartea survenind prin edem pulmonar acut în 12-48 ore. Dacă doza nu a fost mortală, se instalează la animal o rezistenţă de mai multe săptămîni.

Toxicitatea pentru om este redusă; totuşi, la ingerarea (accidentală) sau inhalarea pulberii (profesională) se pot observa:

- tulburări digestive: greţuri, vărsături, diaree ;
- tulburări generale: hipotermie, puls accelerat ;
- tulburări nervoase: ataxie locomotorie, ameţeli, nistagmus;
- tulburări respiratorii: dispnee, cianoză, eventual edem pulmonar acut. Moartea poate surveni prin asfixie sau insuficienţă cardiacă.

Tratamentul constă în :

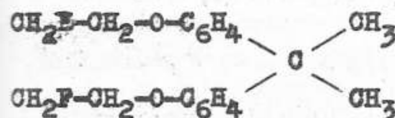
- spălătură gastrică cu suspensie de cărbune animal; purgativ salin;
- tiosulfat de sodiu 10 ml soluţie 10% i.v. (se repetă la 1 sau 2 ore);
- calmante.

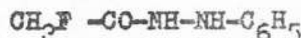
4. Derivaţi organo-fluoruraţi

Planta africană denumită "moartea şobolanilor", întrebuinţată de localnicii ca raticid, conţine fluoracetat de sodiu.

Derivaţii organofluoruraţi folosiţi ca rodenticide sînt:

- fluoracetat de sodiu $CH_2F-COONa$
- p.bis (beta-fluor-etoxifenil)dimetilmetan (Difluoran)
- amida acidului fluoracetic cu fenilhidrazina (Fanilin)





Difluoran

Fanilin

Cel mai folosit este fluoracetatul de sodiu, de 5o ori mai toxic decît fluorurile şi fluorsilicaţii. Pentru om este una din cele mai toxice substanţe curente (doza letală, 5o mg).

Mecanismul intoxicaţiei - la om şi rozătoare - este următorul : se ştie că ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul lui Krebs) reprezintă calea oxidativă majoră de degradarea metaboliţilor proveniţi din metabolismul glucidelor, lipidelor şi acizilor aminaţi, pînă în etapa finală de CO_2 şi H_2O. In acest ciclu, prima etapă o constituie formarea acidului citric (acid tricarboxilic), iar etapa următoare, transformarea acestuia în acizii cis-aconitic şi izocitric,sub influenţa enzimei aconitaza.Fluoracetatul nu este toxic per os,ci prin produsul rezultat dintr-o "sinteză letală",un acid fluortricarboxilim,care inhibă aconitaza.Ca urmare,etapele următoare nu mai au loc şi acidul citric se acumulează şi spoliază organismul în calciu şi magneziu.

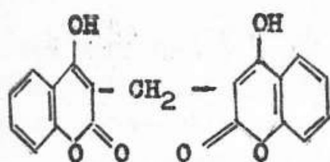
Intoxicaţiile acute sînt de obicei accidentale (la copii). După o perioadă de latenţă (maximum 6 ore de la ingerare) apar:
- tulburări digestive : vărsături, colice ;
- tulburări neuromusculare: anxietate, excitaţie, urmate de accese convulsive şi pierderea cunoştinţei; faza convulsivă este urmată fie de remisiune, fie de agravare progresivă, cu prostraţie, comă, hipotensiune, fibrilaţie ventriculară şi exitus.

Antidotul îl constituie glicerol-monoacetatul (monoacetina) acţionînd ca donor de acetat, i.v. o,l-o,5 ml/kg corp, în fiecare oră, timp de 24 ore ; în lipsa monoacetinei, se poate folosi procain-amida per os o,5 g repetat, sau novocaina o,l % i.v.

Contra convulsiilor, se administreazăb barbiturice cu acţiune scurtă.

5. <u>Anticoagulante de sinteză</u> (derivaţi ai hidroxicumarinei şi indandionei)

In 1948, O'Connor a observat că orice hemoragie (externă sau internă) este fatală şobolanilor, căci masa lor sanguină este redusă faţă de greutatea corporală ; el a preconizat folosirea, ca raticide, a anticoagulantelor cunoscute atunci, ca dicumarolul.



dicumarol

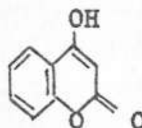
Ulterior s-au sintetizat o serie de alte anticoagulante, care în prezent sînt raticidele cele mai răspîndite. Avantajele raticidelor anticoagulante sînt :

- simptomatologia foarte silențioasă nu produce panică printre celelalte animale și nu le trezește neîncrederea față de momeli;
- înainte de moarte, șobolanii intoxicați ies din ascunzișuri, în căutare de aer ;
- procedeul este economic - cantitatea folosită este mică, deoarece intoxicația este cronică (acțiune cumulativă); consumul repetat de doze mici determină nu numai scăderea treptată a protrombinei, dar și inhibarea florei intestinale, sursă de vit.K, antidotul anticoagulantului (de aceea se adaugă și sulfachinoxalidină, care inhibă bacteriile intestinale, producătoare de vit.K);
- eficiența deratizării este de 90% în 5-15 zile.

Dezavantajele sînt :

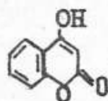
- durata lungă de expunere a toxicului;
- toxicitatea pentru om; raticidele din această grupă utilizate în prezent sînt mai puțin toxice (pentru om) decît dicumarolul, și au toxicitate maximă pentru rozătoare.

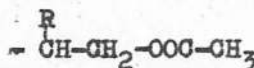
Acestea sînt :

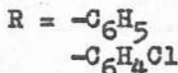


a) derivați de 4-hidroxi-cumarină

- Warfarina (Cumafen), 3-(alfa-fenil-beta-acetil) etil-4-hidroxicumarină
- Cumaclor (Tomorin)
- Cumafuril (Fumarin)
- Racumin (Cumatetralil), 3-(tetrahidronaftil)-4-hidroxicumarină;



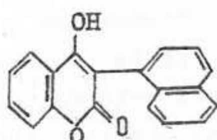




Warfarin
Cumaclor

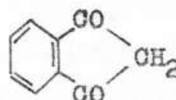


Cumafuril

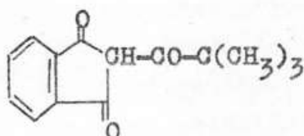


Racumin

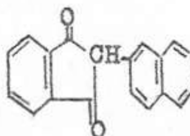
b) <u>derivați de 1,3 indandionă</u>



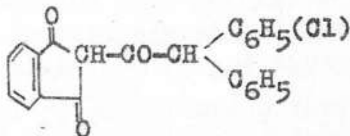
- Pival (Pindion)
- Nidan (Nadin, NID)
- Difacinon (Difacin)
- Clordifacinon



Pival



Nidan



Difacinon (Clordifacinon)

c) <u>derivați cu structură complexă:</u> începînd din 1965 s-au sintetizat în SUA raticide (de ex.Shoxin) care acționează în 3o min. - 2 ore și este bine tolerat de alte animale.

Proprietățile fiziopatologice ale derivaților cumarinici și indandionici sînt identice.

Mecanismul toxic al anticoagulantelor este bine cunoscut. Se știe că procesul de coagulare are loc în trei etape: formarea tromboplastinei; formarea trombinei; formarea fibrinei, sub influența celor 13 factori de coagulare (I-XIII).

Anticoagulantele cu acțiune in vivo sînt heparina și derivații cumarinici. Ele acționează prin scăderea cantității de protrombină și trombină. In cazul derivaților cumarinici, mecanismul este antitromboplastinic: are loc deprimarea sintezei hepatice, atît a factorilor activatori (cel mai sensibil fiind proconvertina), cît și a protrombinei și a unor factori declanșatori. Anticoagulantele se comportă ca antivitamine K (antimetaboliți), datorită asemănării structurale (nucleu naftochinonic). In absența trombinei, fibrinogenul nu se mai transformă în fibrină sub

influenţă enzimatică, iar sîngele devine incoagulabil, cu tendinţă la hemoragii. In doze puternice, rezistenţa capilară scade (creşte permeabilitatea capilară), favorizînd hemoragiile(fig.11).

Acţiunea raticidă se manifestă după un timp de latenţă destul de lung, cînd apare brusc sindrom hemoragic cu edem pulmonar; în căutare de oxigen, animalul iese din adăpost şi moare în spaţiu deschis. Timpul de latenţă este necesar pentru că prin acumularea toxicului, protrombina să scadă suficient (2o-25%) pentru producerea hemoragiilor.

Intoxicaţiile la om sînt excepţionale, dar se pot produce (ingerare masivă accidentală sau absorbţie repetată de doze mici, în tentativă de crimă). Sensibilitatea este mai mare pentru dicumarol, etil-dicumarol şi pindion.

Simptomatologia constă din :

- accidente hemoragice (cînd protrombina a scăzut sub 25%):

  - epistaxis, gingivoragii, uneori hematurie, sînt primele semnale de alarmă ;

  - paloare, peteşii (prin hemoragii capilare), echimoze sau hemateame ;

  Foarte rare sînt marile sindroame hemoragice (hemoragii gastrice, cerebrale, pleurale, peritoneale, retiniene) cînd poate surveni moartea prin şoc hemoragic. Subiecţii tarați hepatic şi renal, ulceroşii, cu endocardită lentă, hipertensiunea malignă, sînt expuşi la astfel de accidente grave.

- manifestări digestive: greţuri, vărsături, diaree, sînt datorită efectului iritativ gastrointestinal.

Antidotul specific este vitamina K (vegetală), 2o-4o mg/zi repartizată în 2-4 prize ; ea este indispensabilă sintezei protrombinice şi factorilor activatori şi posedă în plus activitate vitaminică P, care ameliorează fragilitatea capilară. In cazurile grave se adaugă transfuzii cu sînge sau plasmă proaspete, care prin aportul a mai mulţi factori ai coagulării pot sista hemoragia.

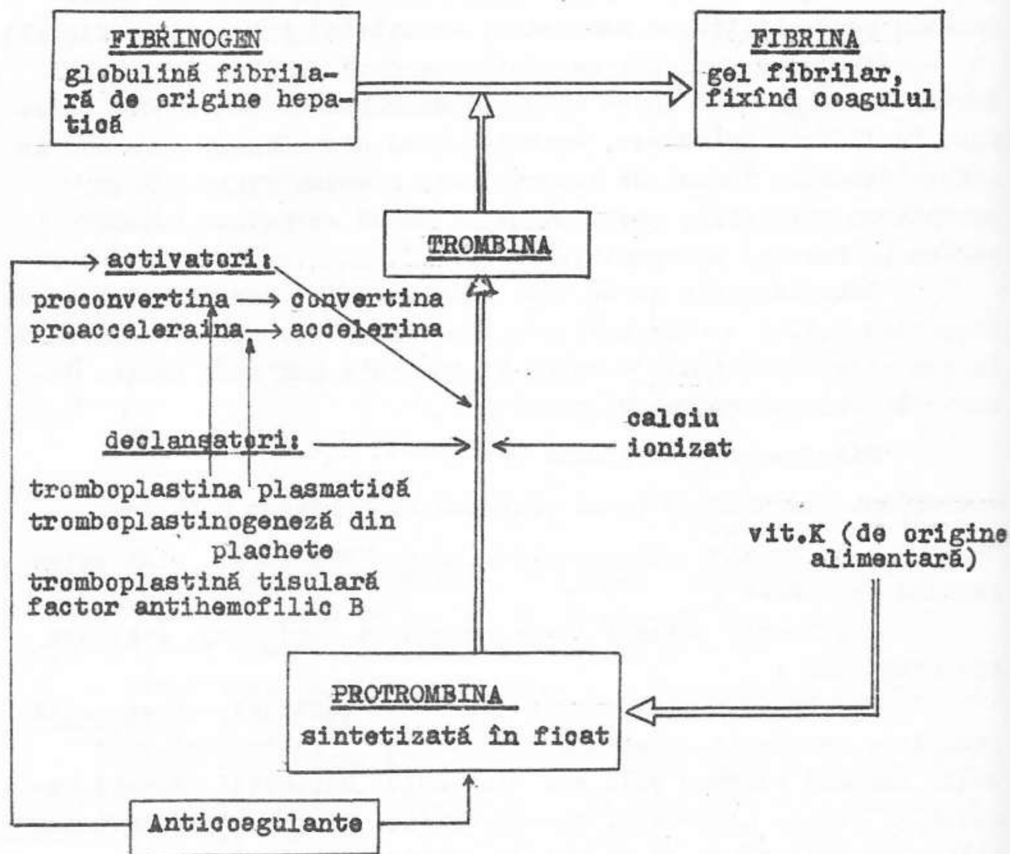


Fig. 11 - Interferenţa anticoagulantelor în procesul de coagulare (după Vallet)

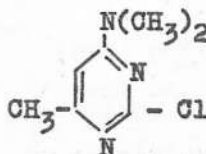
Acţiunea antirсoagulantă a derivaţilor cumarinici este potenţată de :

- antibiotice cu spectru larg, pentru că distrug flora microbiană şi deci aportul de vit.K endogenă ;
- sulfamidele (la copil) pentru acelaşi motiv ;
- acidul acetilsalicilic, din cauza activităţii sale hipoprotrombinizante.

6. Alte rodenticide

a) Derivaţi cloruraţi ai pirimidinei

- Crimidin (Castrix), 2-clor, 4-dimetilamino, 6-metilpirimidină.



La animal, Crimidin se comportă ca toxic al SNC: după 1/2-1 oră de la ingerare, apar convulsii, urmate de moarte.

Ingerat (accidental sau în scop de sinucidere) Crimidin determină intoxicaţii acute cu manifestări nervoase (stări de excitaţie psihomotorie, alternînd cu stări depresive) şi respiratorii (tuse, dispnee). Moartea survine rapid (pînă în cîteva ore). Toxicitatea creşte cu creşterea temperaturii.

Produsul se metabolizează rapid, deci nu determină intoxicaţii cronice.

b) Glucocloral (Cloraloză) este produsul rezultat din condensarea cloralului (anhidru) şi glucoza (uscată). Este folosit în terapeutică ca hipnotic şi narcotic; doza terapeutică o,1o-o,2o g, doza toxică 1 g, doza letală 3-5 g. Serveşte ca raticid şi corbicid.

In organism nu suferă hidroliză; se fixează în ficat, rinichi, centri nervoşi; se elimină urinar ca atare sau ca glucuronoconjugat.

Mecanismul de acţiune constă în:

- inhibarea activităţii corticale şi excitarea activităţii medulare;
- tulburări respiratorii (prin hiperexcitabilitatea reflexă, apoi paralizia bulbară, ca şi prin hipersecreţie bronşică);

- proprietăţi cardiotonice.

In intoxicaţia acută se observă :

- în prima fază: stare de confuzie, facies congestionat, agitaţie motorie, delir, halucinaţii, midriază, tulburări respiratorii;
- în faza următoare, stare de torpoare, apoi somn profund,precomatos cu hiperreflectivitate şi hipertonie musculară ("somn cloralozic"); hipotermie ;
- apoi se instalează coma, profundă, cu hipotonie musculară şi abolirea reflexelor.

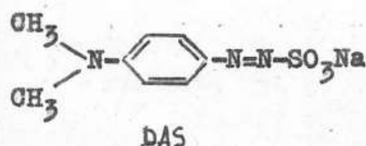
Moartea se produce prin colaps cardiovascular; este frecventă vindecarea fără sechele.

c)p.dimetil-amino-fenildiazo-sulfonat de sodiu (DAS)

In tab.9o sînt prezentate valorile DL_{5o} pentru unele rodenticide.

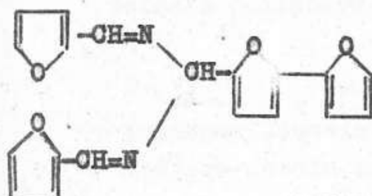
tab.9o. Valorile DL_{5o} pentru unele rodenticide :

produsul	calea de ad-ministr.	anima-lul	DL_{5o} mg/kg
Scilla maritima(pulbere)	oral	şobolan	25o-3oo
scillarozid	"	"	o,7
zintan	"	"	4o-5o
anhidrida arsenicasă	"	"	1
arseniat de sodiu	"	"	5
arseniat de calciu	"	"	5
carbonat de bariu	"	"	148o
sulfat de taliu	"	"	16-
Antu	"	"	6-8
Promurit	"	"	o,1-1
fluoracetat de sodiu	"	"	o,2-o,6
Warfarin	"	"	cîte 1,5,(5 zile consec.)
Cumaclor	"	"	" 1,5(1o " "
Fumarin	"	"	" 1,5 (5 " "
Racumin	"	"	" 1,5 (5 " "
Pival	"	"	" 5,o (7 " "
Crimidin	"	"	" 1,25
furfuril-hidramida(Rozan)	"	"	5oo-1ooo



DAS este toxic convulsivant; convulsiile sînt datorite hipoglicemiei, prin blocarea unor sisteme enzimatice din metabolismul glucidic.

d) Furfuril-hidramida (Rozan) este un produs sintetizat în țara noastră, cu toxicitate mică pentru animalele folositoare.



Toxicologie analitică

ANTU

Izolare

a) din produse solide (cereale, pulberi): se extrage cu alcool etilic de 95° ;

b) din produse grase: se amestecă cu Na_2SO_4 pînă la obținerea unei mase pulverulente; se degresează cu eter de petrol (care se îndepărtează); masa pulverulentă se reextrage cu cloroform.

Identificare

1. Reacții de culoare:

a) rezidiul de la evaporarea cloroformului (alcoolului) este hidrolizat prin încălzire pe B.M. cu NaOH N, cînd se eliberează naftilamina ; aceasta este identificată prin diazotare și cuplare, după tehnica Griess;

b) rezidiul se reia cu cîțiva ml cloroform și se agită cu cîteva picături de apă de brom; se alcalinizează cu NaOH (în ușor exces); faza cloroformică se colorează în albastru-violet. Culoarea persistă chiar la agitare cu H_2SO_4 60%;

c) rezidiul se reia cu H_2SO_4 conc.și se adaugă:

- o picătură de $FeCl_3$ 5% : culoare violetă;
- o picătură de formol: culoare verde;
- un cristal de bicromat de potasiu: apar striuri violacee (ca

la reacţia cu stricnină);

d) rezidiul se reia cu alcool etilic şi se tratează cu cîteva picături de molibdat de amoniu 5-1o% şi 1-2 picături H_2SO_4 conc., cînd se obţine o culoare albastră-violetă.

Fluoracetat

Derivaţii fluoroorganici sînt supuşi hidrolizei alcaline, iar în lichid se identifică fluorul după reacţiile clasice.

Warfarina, Fumarina, Dicumarol

Izolare

a) din soluţii apoase acide, cu solvenţi organici ;

b) din produse solide, cu eter sau alcool etilic.

Identificare

1. Reacţii de culoare:

a) reacţia Liebermann: rezidiul este tratat cu reactiv Liebermann (1o g nitrit de potasiu în 1oo ml H_2SO_4 conc.),cînd se obţine o culoare galben-brună (în cazul warfarinei şi fumarinei);

b) reacţia Meltzer (reacţia de nitrare): rezidiul se nitrează cu amestec sulfonitric pentru nitrarea nucleului benzenic, apoi se continuă ca la benzen (v.fasc.II); lichidul final are culoare galben-brună pentru warfarină şi fumarină şi roşie pentru dicumarol;

c) reacţia cu Lugol: rezidiul se solvă în NaOH 1o%, apoi se tratează cu soluţie Lugol în exces şi se încălzeşte; se îndepărtează excesul de Lugol cu alcalii; se percepe miros de iodoform.

2. Metoda spectrofotometrică

a) Warfarina în soluţie o,o1 N NaOH prezintă în u.v. maximul la 3o8 nm.

Cloraloza

Izolare: ca la ANTU, cu deosebirea că la extragerea din produsele grase, epuizarea finală se realizează cu eter etilic, în loc de cloroform.

Identificare

1. Reacţii de culoare:

a) reacţia Fujiwara: reziduul se tratează cu acid periodic; după 5 minute se adaugă 2 ml NaOH 40% şi 1 ml piridină; se fierbe 2 min.pe B.M. (la întuneric): stratul piridinic se colorează în roşu-deschis.

G. FUNGICIDE (ANTICRIPTOGAMICE, ANTIMICOZICE)

Generalităţi

Fungicidele sînt substanţele chimice folosite împotriva ciupercilor parazite ale plantelor utile, în scopul împiedicării sau reducerii pagubelor provocate şi deci a creşterii randamentului culturilor.

Pagubele determinate de bolile plantelor au constituit o preocupare din timpuri îndepărtate. Incă cu 1000de ani î.e.n., Homer se referea la acţiunea sulfului de "purificare". La romani aveau loc anual sărbătorile numite Robigalia, în cinstea zeului ruginei grîului, pentru a-l conjura să ferească recoltele de boală. Tratarea seminţelor de cereale cu sulfat de cupru se practică din sec.XVIII. In 1821 Robertson foloseşte sulful în tratamentul anticriptogamic al arborilor fructiferi, iar în 1882 Millardet introduce "zeama bordelează". Pînă la începutul sec. XX gama fungicidelor a fost restrînsă şi a constat în special din compuşi minerali (sulf şi cupru). Odată cu introducerea substanţelor organominerale (1913, Riehm) şi organice (1938), tratamentul anticriptogamic a devenit mai eficace şi mai economic, fără însă a înlocui fungicidele clasice minerale.

După modul de vegetaţie, se pot clasifica ciupercile parazite în:

- ectofite, care trăiesc numai la suprafaţa plantei ; fungicidul va putea distruge, prin contact, totalitatea ciupercii, indiferent

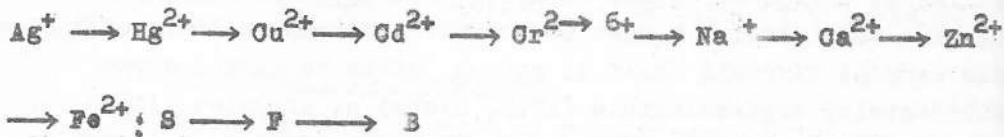
de stadiul în care se găsește ;
- endofite, care proliferează în plantă, dar organele de reproducere se găsesc în aer liber; în acest caz, fungicidul va acționa doar împotriva germinării sau maturării sporilor și nu va avea decît rol preventiv asupra răspîndirii parazitului.

Anticriptogamicele se clasifică, după acțiunea fiziologică, în curative (fungicide propriu zis) și preventive (fungistatice); majoritatea sînt însă preventive, ceea ce impune repetarea tratamentului în tot timpul vieții plantei. Alte criterii de clasificare sînt structura chimică și forma de prezentare (fig.12).

Datorită asemănării fiziologice dintre plantă-gazdă și parazit (ambele din regnul vegetal), problemele de fitotoxicitate (stabilirea dozei toxice optime pentru distrugerea parazitului și a dozei optime pentru conservarea plantei-gazdă), sînt mult mai complexe decît în cazul insecticidelor. Fungicidul trebuie, în plus, să fie cît mai puțin toxic pentru om; de fapt, în funcție de natura chimică, numeroasele fungicide folosite prezintă o mare varietate în agresivitatea față de om - de la lipsa toxicității pînă la efecte nocive, locale sau generale.

I. Fungicide minerale

Avantajul compușilor minerali este acțiunea anticriptogamică ridicată; în ordinea descrescîndă a toxicității (pentru fungi), elementele sînt ;



$$Ag^{+} \longrightarrow Hg^{2+} \longrightarrow Cu^{2+} \longrightarrow Cd^{2+} \longrightarrow Cr^{2 \to 6+} \longrightarrow Na^{+} \longrightarrow Ca^{2+} \longrightarrow Zn^{2+} \longrightarrow Fe^{2+};\ S \longrightarrow F \longrightarrow B$$

Totodată, toxicitatea pentru om și mamifere este redusă (în general).

Dezavantajul îl constituie fitotoxicitatea unor produși minerali în anumite condiții de temperatură și umiditate.

Principalele fungicide minerale sînt ;
- sulful și polisulfurile;

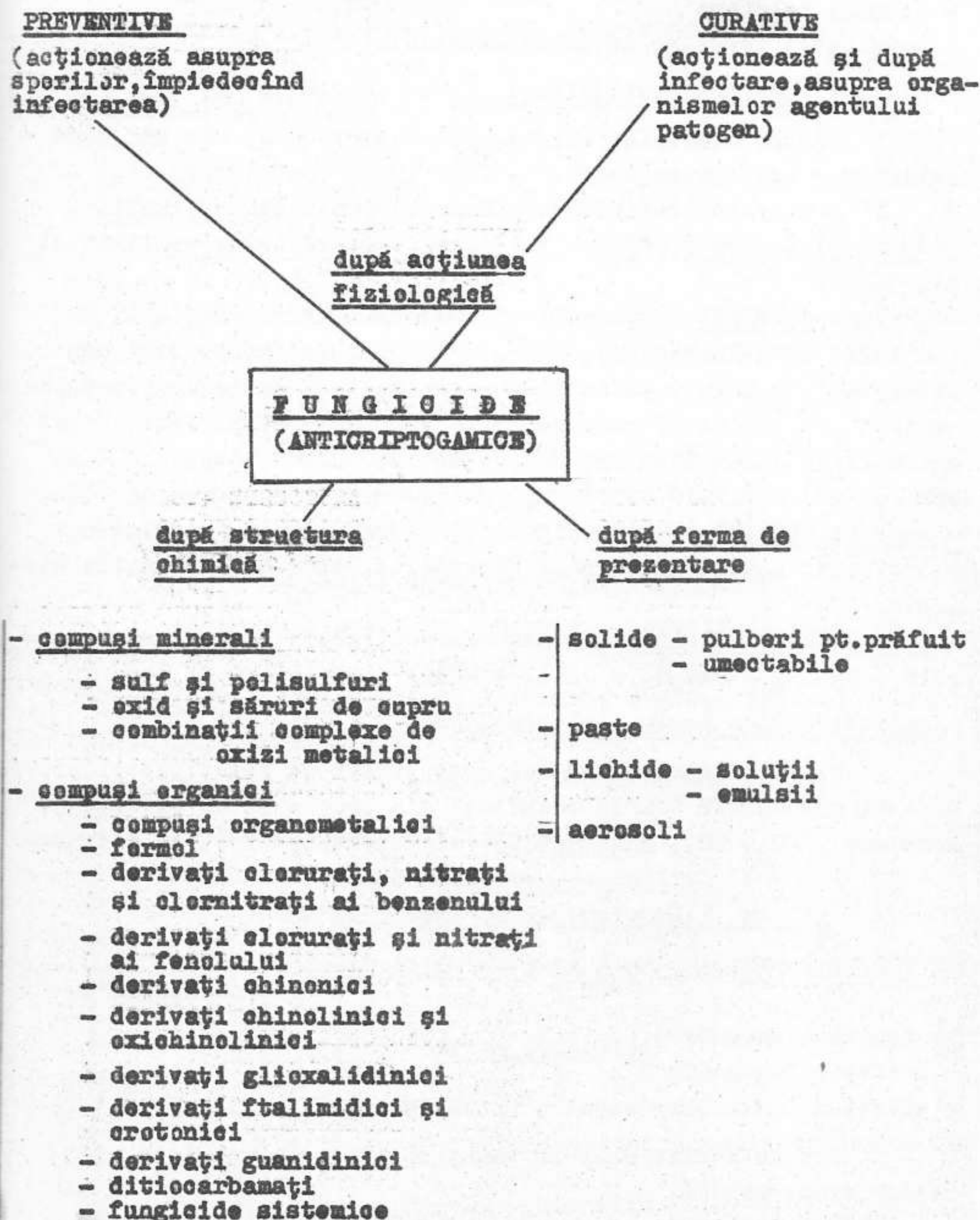


Fig.12. - Clasificarea fungicidelor -(după Davidescu)

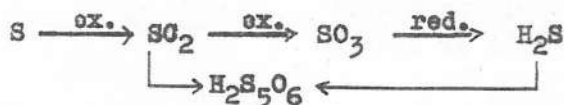
- compuşi de cupru
- combinaţii complexe de oxizi metalici.

1. Sulf şi polisulfuri

Dintre nemetale, sulful este elementul cu cea mai mare activitate anticriptogamică.

Se folosesc următoarele forme de sulf şi combinaţii:
- pulberi pentru prăfuit: sulf sublimat, măcinat, ventilat şi precipitat;
- produse muiabile (pulberi şi paste): conţin 75-95 % sulf cu particule de 1-2o microni, cu adaus de coloizi protectori sau detergenţi, pentru a deveni umectabil cu apa; împiedicarea aglomerării se realizează prin adaus de substanţe dispersante (carbonat de Mg, hidroxid de Ca, ZnO, tiosulfat de Na, negru de fum, etc.);
- sulf coloidal, cu particule de o,ol-o,l microni, condiţionat ca pulberi, paste sau soluţii umectabile, este cel mai activ biologic;
- polisulfura de calciu ("zeama sulfocalcică"), cu formula generală : $CaS.S_x + CaS_2O_3 + CaSO_3 + CaSO_4$;
- polisulfura de bariu (Polibar), BaS_5

Fiind insolubil, sulful este lipsit de toxicitate; datorită însă compuşilor toxici rezultaţi din procesele de oxidare şi reducere : SO_2, SO_3, SH_2, $H_2S_5O_6$ (acid pentationic), au loc une-



le fenomene secundare, ca :
- iritaţie tegumentară ;
- afecţiuni pulmonare cronice (tuse, dispnee, emfizem).

Polisulfurile sînt iritante ale mucoasei oculare şi căilor respiratorii.

2. Compuşi de cupru

Sînt folosite următoarele fungicide :

- sulfat de cupru
- "zeamă cuprocalcică" ("zeama bordeleză"): $CuSO_4$.4$Cu(OH)_2$.3 Ca $(OH)_2$;
- oxid cupros Cu_2O (Cuprocid) ;
- carbonat bazic de cupru $CuCO_3$. $Cu(OH)_2$;
- oxiclorura de cupru (Agrisan) 2 $Cu(OH)_2$. $CuCl_2$ şi 3 $Cu(OH)_2$, $CuCl_2$.

Toxicitatea fungicidelor de cupru este redusă, pentru om; DL_{50} calculat, la $CuSO_4$ este 2o mg/kg, la zeama sulfocalcică, 5o-5oo mg/kg, iar la ceilalţi compuşi, nesemnificativă. (v.şi fasc.III, 112).

Reziduile de pe plantele tratate nu sînt periculoase. Un inconvenient îl constituie acumularea cuprului în sol, unde poate atinge concentraţii fitotoxice pentru culturi.

3. Combinaţii complexe de oxizi metalici

Sînt amestecuri în diferite proporţii de oxizi de Cu, Zn, Cd, Cr, cei mai întrebuinţaţi fiind :

- Crag-fungicide 658 (15 CuO, 1o ZnO, 6 CrO_3, 25 H_2O)
- Crag-truf-fungicide 531 (2,5 CuO, o,6 CdO, ZnO 1o H_2O.CrO_3)

Ambele au toxicitate foarte redusă pentru mamifere.

II, Fungicide organice

1, Compuşi organometalici

A. Compuşi organomercurici

Din cei peste 3o de compuşi organomercurici se folosesc în prezent mai mult următorii :

a) Săruri ale acizilor organici

- fenilacetat de mercur (Fungitox) $(C_6H_5-CH_2COO)_2Hg$

b) Derivaţi mono-organomercurici ("semi-organomercurici")

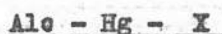
R - Hg - X

cei mai numeroşi, în care numai o valenţă a Hg este satisfăcută cu un anion mineral sau organic (X), iar cealaltă, de un radical organic R (alifatic sau aromatic).

Ei dau numai parţial reacţiile analitice ale ionului mercur.

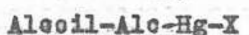
Se subdivid în :

1) <u>derivaţi alchi-mercurici</u>



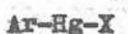
- clorura de etil-mercur (Criptodin) $C_2H_5-Hg-Cl$
- fosfat de etil-mercur (Ceresan) $(C_2H_5-Hg)_3PO_4$
- cianguanidina de metil-mercur (Panogen) $CH_3-Hg-NH-\underset{\underset{NH}{\|}}{C}-NH-CN$
- etilmercur-paratoluen sulfonă $C_2H_5-Hg-O-\underset{\underset{O}{\|}}{S}-C_6H_4-CH_3$
- etilmercur-paratoluen sulfonil-amidă (Ceresen M) $C_6H_5-\underset{\underset{Hg-C_2H_5}{|}}{N}-SO_2-C_6H_4-CH_3$

2) <u>derivaţi alcoil-alchil-mercurici</u>



- clorură de metoxietil-mercur(Aretan) $CH_3O-CH_2-CH_2-Hg-Cl$
- acetat de metoxietil-mercur(Mercuran) $CH_3O-CH_2-CH_2-Hg-OOC-CH_3$
- silicat de metoxietil-mercur(Seprasan) $(CH_3-O-CH_2-CH_2-Hg-O)_4Si$

3) <u>derivaţi aril-mercurici</u>



- mercuri-fenil-cianamida $C_6H_5-Hg-NH-CN$
- clorura de fenil-mercur(Merfazin) $C_6H_5-Hg-Cl$
- bromura de fenil-mercur(Agronal) $C_6H_5-Hg-Br$
- acetat de fenil-mercur (Germisan) $C_6H_5-Hg-OOC-CH_3$

c) <u>Derivaţi diorganomercurici</u> ("organomercurici adevăraţi")



în care ambele valenţe ale mercurului sînt satisfăcute de radicali organici R (alifatici sau aromatici):

- dimetil-mercur $CH_3-Hg-CH_3$
- dietil-mercur $C_2H_5-Hg-C_2H_5$

Ei nu prezintă reacţiile ionice ale mercurului.

Intoxicațiile cu fungicide organomercurice sînt :
- profesionale (industriale și agricole), modul de pătrundere fiind cutanat (soluții) și pulmonar (pulberi, vapori), în funcție de liposolubilitate și tensiune de vapori - și mai puțin pe cale digestivă (prin fumat, mîncat,etc.); de asemenea, o parte din pulberile fixate pe mucoasa bucală sau rinofaringiană trec în tubul digestiv prin înghițirea salivei ;
- alimentare : prin consumarea semințelor tratate și date în circulație din eroare (mai rar intenționat, în scop de fraudă);
- accidentale : prin neatenție, confuzie, etc.
- voluntare (suicid sau omucid).

In organism o parte din Hg ionizează și acționează ca mercurul din sărurile minerale; altă fracțiune rămîne legată în combinația organică.

Toxicitatea compușilor organici de mercur variază în limite destul de largi (tab.1), majoritatea fiind periculoși pentru om.

Caracteristicile intoxicației sînt :
- predominența simptomatologiei nervoase (față de cea digestivă și renală din intoxicația cu Hg^{++}) ;
- apariția mai tardivă a semnelor clinice.

Manifestările sînt :
- tulburări generale de tip astenic: pierderea ponderală, cefalee, oboseală, apatie;
- tulburări digestive: anorexie, grețuri, vărsături, diaree, cîteodată hipersalivație sau uscăciunea mucoasei bucale;
- tulburări iritative (datorită volatilității produșilor) a căilor respiratorii, tegumentelor, conjunctivei;
- tulburări nervoase :
  - tremor mercurial: ușoare secuse, debutînd la buze și progresînd la limbă, față, membre superioare, apoi membre inferioare, cîteodată crampe musculare;
  - encefalopatia: întrunește o serie de tulburări psihice, senzoriale, cerebeloase, motorii :

- psihice: exacerbarea funcţiei intelectuale, sau din contra, apatie; anxietate, irascibilitate, instabilitate emoţională, insomnie sau coşmaruri, delir pînă la demenţă;
- senzitive: olfactive, auditive, vizuale (diplopie, scotom central, semn de nevrită retrobulbară) ;
- cerebeloase: nistagmus, mers ebrios, disartrie, disfagie;
- motorii: pareze (interesînd muşchii extensori ai membrelor) asociate cu tulburări de sensibilitate, polinevrite.

Tulburările sînt diferenţiate după structura chimică a compusului:

a) sărurilor acizilor organici sînt mult mai puţin toxici decît sărurile acizilor minerali, pentru că sînt mai puţin disociate. Ele nu sînt adevăraţi compuşi organomercurici, căci prezintă direct reacţiile ionului mercuric şi au deci genul de toxicitate a acestuia (fasc. III,p.66).

b) derivaţii mono-organomercurici : modul de acţiune toxică este legat, pe de o parte de fracţiunea ionizată (sau ionizabilă) a Hg, iar pe de altă parte, de liposolubilitate şi tensiune de vapori, adesea ridicată. Datorită liposolubilităţii sînt toxici cumulativi (biotransformarea este lentă), iar toxicitatea cronică este importantă. Localizarea preferenţială în creier (apoi în ficat, rinichi, hematii) explică simptomatologia predominent nervoasă (encefalopatie).
- alchil mercuricii, foarte liposolubili şi volatili, sînt cei mai toxici şi mai cumulativi, dînd encefalopatia cea mai gravă;
- alcoil-alchil-mercuricii au toxicitate mai mică decît precedenţii ;

simptomatologia nervoasă este mai atenuată (predomină astenia marcată şi stări febrile); se observă tulburări digestive şi urinare (poliurie);
- arilmercuricii: mecanismul de acţiune toxică este neelucidat. Toxicitatea este mai redusă faţă de compuşii din celelalte două categorii. Tulburările nervoase sînt de tip astenic; sînt prezente şi tulburări sanguine (anemie, leucopenie, hipogranulocitoză).

c) derivații di-organomercurici au toxicitate redusă

Intoxicațiile pot avea :

- forma acută: accidentale, voluntare, profesionale (expuneri scurte și intense, manipulări nereglementare alpesticidului);
- forma cronică: mult mai periculoasă, de obicei de origină profesională (expuneri de lungă durată); simptomele pot apărea după luni și ani, uneori chiar după întreruperea contactului cu toxicul. Intoxicația cronică este adesea mortală (1/3 din cazuri); în caz de recuperare, la 1/3 din bolnavi rămîn sechele neurologice grave (pareze sau paralizii ale membrelor, ataxie, afectare intelectuală sau a organelor de simț).

La examenul anatomo-patologic (în intoxicația cronică) se observă leziuni banale în ficat și rinichi și leziuni ale sistemului nervos (nuclei cenușii, creier mic, căi senzitive și motorii la nivelul trunchiului cerebral).

Tratamentul intoxicației acute este pur simptomatic și constă din antispastice și antalgice. In intoxicația cronică se recomandă clorpromazină sau nervatil și vitaminoterapie pentru protejarea celulei nervoase : B_1, B_6 și B_{12}. Pentru reducerea sechelelor se practică electroterapie (tulburări motorii) și cură de altitudine pentru starea de astenie.

B. Compuși organostatici

După 1955 unii derivați organostatici cu Sn tetravalent s-au dovedit fungicide excepționale. In prezent se folosește:

1. Acetatul de trifenilstaniu (Brestan) $(C_6H_5)_3Sn-OOC-CH_3$

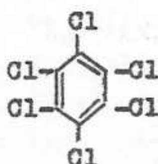
Produsul este destul de toxic la om, prin ingerare; inhalarea determină iritația căilor respiratorii și a mucoasei oculare; prin contact se observă ușoară iritabe. Fungicidul posedă remanență și este toxic și pentru animale și păsări. Toxicitatea cronică est^ probabilă.

Simptomatologia observată la om (în puținele cazuri citate) constă din fenomene nervoase (asemănătoare mercurului), renale, și cutanate.

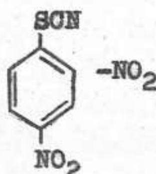
3. Derivaţi cloruraţi, nitraţi şi cloronitraţi ai benzenului

Principalele fungicide sînt:

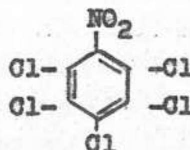
- hexaclor-benzen (Hexadin, Anticarie, HCB)
- tiociano-2,4,dinitro-benzen (Nirit, Rodan)
- pentacloro-nitrobenzen (Brasicol)
-1,2,4, tricloro-3,5-dinitro-benzen (Brasisan)
- 1,3,5, -triclor 2,4,6-trinitro-benzen (Bulbosan)
- 2,3,5,6,-tetracloro-nitrobenzen (Fusarex)



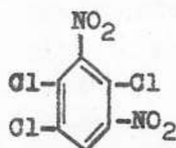
Hexadin



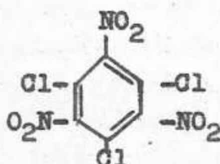
Nirit



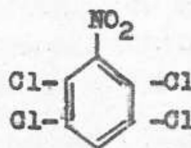
Brasicol



Brasisan



Bulbosan



Fusarex

Utilizaţi pentru prima dată în 193o, aceşti compuşi posedă, alături de acţiunea fungicidă, şi proprietăţi insecticide şi erbicide. Sînt foarte activi, dar specifici numai pentru un anumit parazit, ceea ce impune asocierea lor cu alte fungicide.

In ceea ce priveşte proprietăţile toxicologice la om:

- derivaţii cloruraţi sînt îndeosebi iritanţi ai tegumentelor şi mucoaselor; în doze mari, prin ingerare, pot determina tulburări nervoase, digestive, hepatice, ca şi tendinţă la colaps ;

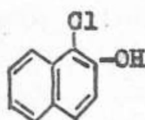
- derivații nitrați sînt toxici methemoglobinizanti (v.fasc.II, p.383);
- derivații cloronitrați sînt mai puțin toxici; în tabloul intoxicației se asociază simptomatologia methemoglobinizantă (mai redusă decît la derivații nitrați) cu cea digestivă, nervoasă și cardiovasculară (colaps, comă).

4. Derivații clorurați și nitrați ai fenolului

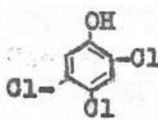
a) derivații nitrați - ("insecticide")

b) derivații clorurați sînt :

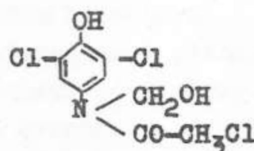
- pentaclorfenol (penta, P.C.P.) (v."xiloprotectori");
- alfa-clor-beta-naftol ;
- 2,4,5-triclor-fenol ;
- diclor-fenol-metilol-cloracetaldehidă



clor-naftol



triclor-fenol



diclorfenol-metilol-cloracetaldehida

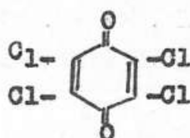
5. Derivați chinonici

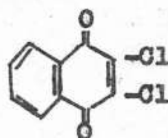
a) Produși naturali

- timochinona și hidrotimochinona sînt substanțe fitotoxice; prezența lor în unele ciuperci și plante inferioare explică rezistența acestora la micoze.

b) Produși sintetici

- Cloranil (Spergon), tetraclor-parabenzochinona) este primul fungicid organic, nemetalic (1937-1940).
- Diclon, (Phygon), 2,3-diclor, 1,4-naftochinona; ambii sînt fungicide puternice și slab fitotoxice.





Cloranil **Diclon**

După cum se știe, chinonele sînt produși intermediari ai metabolismului aminelor aromatice, rezultînd produși fenolici.

Cloranil este oxidant; sub formă de pulbere determină iritația tegumentelor și mucoaselor, căci se transformă în tetraclero-hidrochinonă.

Diclon posedă atît proprietăți oxidoreducătoare, cît și antivitaminice față de vit.K, prin asemănare structurală (ambele acțiuni stau la baza proprietăților antifungice, vitamina K fiind un constituent al cloroplastelor).

Derivații chinoniei sînt puțin toxici pentru om; pe cale digestivă, doza letală este 15-2o g; nu s-a dovedit în experiment toxicitate cronică.

La ingerarea dozelor toxice se observă :
- tulburări digestive: arsuri intense, colici, diaree ;
- tulburări nervoase: astenie, amețeli, modificări de sensibilitate, areflexie ;
- tulburări cardiorespiratorii: hipotensiune, puls neregulat, transpirații, tendință la colaps.

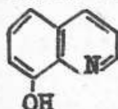
Prin contact cutanat :
- Cloranil determină eritem, uneori dermite veziculoase, conjunctivite, rinite, laringite, stomatite ;
- Diclon este mult mai agresiv; în afara manifestărilor cutanate (ca la Cloranil) el provoacă fotosensibilizare.

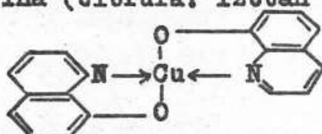
In intoxicația acută se recomandă spălături stomacale cu o soluție de magnezie calcinată (15-2o g la litru); analeptici cardio-vasculari și digitalină (1o pic.pe zi, timp de 2-3 zile).

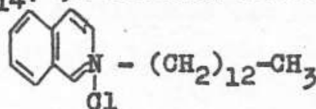
6. Derivați chinolinici și oxichinolinici

Principalele fungicide sînt :

- orto-oxichinolină (sulfat și benzoat)
- hidroxi-chinolinat de cupru (oxinat de cupru)
- lauri-chinolină (clorură: Izotan Q_{14}, și bromură: Izotan Q_{15})







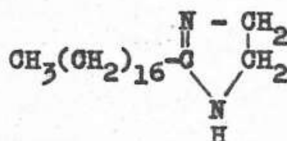
orto-oxichinolina   oxinat de Cu   clorură de laurichinolină

Oxichinolina și derivații săi nu sînt toxici pentru om. Dacă sînt ingerați, determină tulburări digestive prin iritația mucoasei.

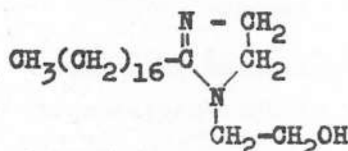
7. Derivați glioxalidinici

Din această clasă fac parte:

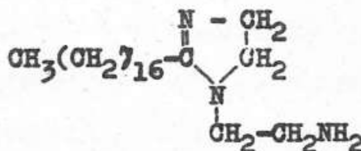
- 2-heptadecil-glioxalidina (acetatul: Gliodin)
- 2-heptadecil,1-hidroxietil-glioxalidina
- 2-heptadecil,1-aminoetil-glioxalidina



2-heptadecil-glioxalidina



2-heptadecil-1-hidroxietil glioxalidina



2-heptadecil-1-aminoetil-glioxalidina

Acești compuși nu sînt toxici propriu zis; ei manifestă însă acțiune corosivă față de tegumente si in special mucoase (se citează accidente oculare grave: conjunctivite, keratite, ulcerații și perforații corneene, cu panoftalmie secundară).

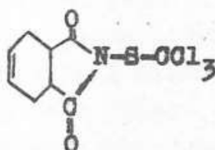
In caz de accident ocular se recomandă:

- spălături abundente și repetate cu ser fiziologic 14‰ (izotonic cu lacrimile);
- instilare de bicarbonat de sodiu 23 ‰ sau permanganat de potasiu 0,25 ‰, cu cocaină adrenalizată (în caz de dureri intense).

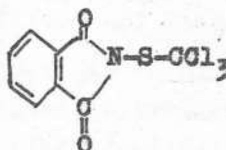
8. Derivați ftalimidici și crotonici

a) Derivați ftalimidici

- Captan, N-(triclor-metiltio)-tetra-hidroftalimida
- Faltan, N-(triclor-metiltio)-ftalimida



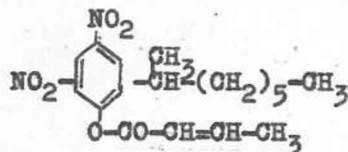
Captan



Faltan

b) Derivați crotonici

- Karatan, dinitro-metil-heptil-fenilcrotonat



Karatan

Puțin toxici pentru om, dau, la ingerare masivă:

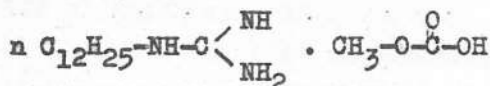
- tulburări digestive: arsuri, colici, diaree;
- tulburări cardiorespiratorii: hipotensiune, puls neregulat, ușoară cianoză.

Prin contact cu tegumentele sînt caustici și iritanți.

9. Derivați guanidinici

Se utilizează în special:

- Ciprex (Melprex, Dodine), acetat de dodecil-guanidină



In condițiile utilizării ca fungicid este practic netoxic pentru om. Prin ingerare masivă, accidentală, dă tulburări gastro-intestinale.

10. Ditiocarbamați

Acțiunea antifungică a derivaților acidului ditiocarbamic a fost descoperită în 1934; ea era de așteptat, avînd în vedere proprietățile antifungice ale sulfului mineral. Ditiocarbamații sînt mult întrebuințați și tind să înlocuiască derivații organo-mercurici, foarte toxici pentru om.

Ditiocarbamații au formula generală: $S{=}C(N(R_1)(R_2))(SH)$ și provin din acțiunea CS_2 asupra unei amine mono-sau disubstituite. Hidrogenul din sulfhidril, fiind foarte labil, este ușor înlocuit, rezultînd numeroși compuși.

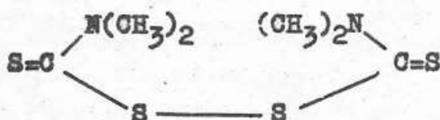
Principalii ditiocarbamați sînt:

a) Ditiocarbamați simpli

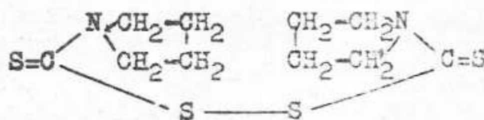
- Vapam, N-metil-ditiocarbamat de sodiu $S{=}C(NH{-}CH_3)(S{-}Na)$

b) Compuși tiuramici, rezultați din unirea a două molecule identice, cu formarea unei punți-S-S- ;

- Thiram (TMTD), disulfură de tetrametil-tiuram
- Lutiram (DPTD), disulfură de dipirolidil-tiuram



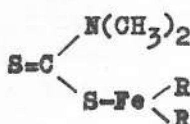
Thiram

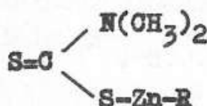


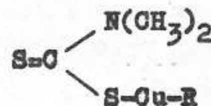
Lutiram

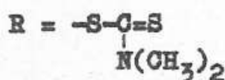
c) <u>Cation-ditiocarbamați,</u> compuși rezultați din saturarea valențelor unui cation cu ditiocarbamați:

- Ferbam, N-dimetil-ditiocarbamat feric
- Ziram, (Pomarsol, Zerlat), N-dimetil-ditiocarbamat de zinc
- Planticupru, N-dimetil-ditiocarbamat de cupru
- etilen-diamino-ditiocarbamat de cadmiu

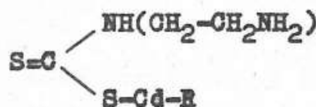


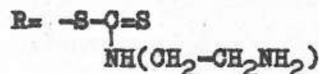






Ferbam Ziram Planticupru

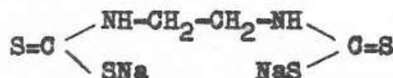




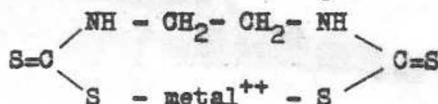
etilen-diamino-ditio-carbamat de cadmiu

d) <u>Etilen-bis-ditiocarbamați,</u> compuși rezultați din unirea a două molecule ditiocarbamice prin intermediul unui radical alchil-azotat:

- Naban, etilen-bis-ditiocarbamat disodic



- Cupreb, etilen-bis-ditiocarbamat de cupru
- Zineb, etilen-bis-ditiocarbamat de zinc
- Maneb, etilen-bis-ditiocarbamat de mangan



(Cu, Zn, Mn)

e) Compuşi de arsen, ditiocarbamici

- Urbazid; bis(dimetil-ditiocarbamat) de metil-arsină

$$S{=}C\Big\langle \begin{matrix} NH - CH_2 - CH_2 - NH \\ S - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{As}} - S \end{matrix} \Big\rangle C{=}S$$

Toxicitatea acestor compuşi, cu excepţia Urbazidului, este redusă ; derivaţii etilenici ai ditiocarbamaţilor sînt mai puţin toxici decît derivaţii metilici ; oarecare toxicitate prezintă Thiramul, apoi Zinebul şi Ziramul, cînd sînt absorbiţi oral.

Intoxicaţia cu Thiram, Zineb, Ziram se manifestă prin:

- tulburări digestive : greţuri, vărsături, diaree;
- tulburări respiratorii: iritaţia căilor respiratorii superioare (rinite, laringite) ;
- tulburări nervoase: iritabilitate, oboseală, hipotonie, paralizie şi moarte.

In caz de contact : dermite iritative, conjunctivite.

Intoxicaţia cu compuşi de arsen ditiocarbamici se poate produce pe cale digestivă (prin confuzie sau consumarea fructelor stropite, fungicidul avînd o remanenţă remarcabilă) sau pe cale respiratorie (inhalare la prepararea amestecului de fungicid) In cazul ingerării simptomatologia este :

- tulburări digestive: gust metalic, senzaţie de arsură în gură, esofag, stomac ; vomismente violente, colice, diaree coleriformă, halenă aliacee, sialoree, sete intensă ;
- tulburări cardiovasculare şi respiratorii : paloare, transpiraţii, cianoză, tahicardie, tensiune arterială prăbuşită, dispnee cu polipnee, deshidratare intensă, lipotimie, colaps ;
- tulburări renale: oligo-anurie ;
- tulburări nervoase: crampe ale membrelor inferioare, convulsii, apoi paralizie.

Spre deosebire de intoxicaţia cu arsen mineral, în cazul compuşilor organici lipseşte faza de remisiune; evoluţia este rapidă (intermediară între intoxicaţia supraacută şi acută).

Moartea survine în primele ore (prin colaps) sau în cîteva zile (tulburări nervoase şi cardiace). Sînt deosebit de sensibili vîrstnicii, hipervagotonicii, astmaticii, diabeticii.

Prin contact cutanat nu determină intoxicaţie, ci fenomene iritative.

Tratamentul în intoxicaţia cu ditiocarbamaţi constă în: spălături stomacale; oxigenoterapie şi respiraţie artificială; analeptice cardiovasculare; perfuzie i.v. de ser glucozat izotonic; vitamina C, B_1, PP.

11. Fungicide sistemice

Se numesc sistemice, fungicidele care, după ce pătrund în plantă, sînt transportate în toate ţesuturile, protejîndu-le de fungii patogeni sau luptînd împotriva infecţiei deja instalate.

Acţiunea sistemică fungicidă a fost descoperită în 1963 si a constituit un progres important în combaterea bolilor plantelor.

Fungicidele sistemice trebuie să îndeplinească următoarele condiţii, deopotrivă de importante:
- să-şi conserve (sau să dobîndească) în ţesuturile plantei, acţiunea fungicidă;
- să poată fi vehiculat în toate ţesuturile, fiind preluat de frunze sau rădăcini ;
- fitotoxicitatea să fie minimă.

Faţă de fungicidele preventive, utilizarea fungicidelor sistemice este deosebit de avantajoasă (tehnic şi economic).

Primele substanţe încercate ca fungicide sistemice au fost sulfamidele şi antibioticele; în prezent se utilizează numai ultimile, şi anume : streptomicina (eficace împotriva unor bacterii patogene); actidiona şi griseofulvina (ambele active împotriva unor ciuperci). Alte fungicide sistemice sînt derivaţi ai aminoacizilor, tioureei, ditiocarbamati, derivati novocainici, etc.

In tab.91 este prezentată toxicitatea proceselor fungicide

tab.91. <u>Toxicitatea produselor fungicide</u> (după Davidescu)

foarte mare	mare	mijlocie	redusă
DL_{50}=1-20 mg/kg	DL_{50}=21-100	DL_{50}=101-1000	DL_{50} 1000 mg/kg
bromură de metil-mercur	fosfat de etil-mercur	sulfat de Cu	oxid cupros
			carbonat bazic de Cu
		zeamă bordeleză	oxiclorura de Cu
	Criptodin		Crag-fungicide-658
		clorura de metoxi-etil-Hg	Crag-fungicide-531 silicat de metaxi-etil-mercur
	cian-guanidina de metil-mercur	Karatan	tetraclornitrobenzen pentaclornitrobenzen
		penta-clor-fenol	Tiledin
			Ferbam
bromură de metil-Hg	clorură de fenil-Hg	Vapam	Ziram
			Zineb
		Nabam	Maneb
	fenil-mercur-ureea		Captan
		Lutiram	Cloranil
			Diclon
	acetat de trifenil-staniu	Tiram	hidroxi-chinolinat de cupru G'iodin
		Milon	Diren
			Chinosol
acetat de fenil-mercur	aldehida formică	Ciprex	Griseofulvină Streptomicină

Toxicologie analitică

- Derivati organomercurici

Izolare: produsul de analizat este supus mineralizării, prin:

- metoda Witte, la cald, cu amestec sulfonitric care solubilizează produsul, urmat de un atac cu clor născînd, cu rol de desăvîrșire a distrugerii materialului organic ;
- metoda Steward-Stolman: se dezagregă la rece cu H_2SO_4 conc; mercurul este eliberat prin tratarea lichidului cu hidrazină cuprică și oxidare finală cu reactiv sulfopermanganic;
- mineralizarea urinii: se realizează la rece cu amestec sulfopermanganic; metoda are dezavantajul unei eliberări incomplete a Hg.

Identificare - (v.fasc.III)

- Derivati clorurați, nitrați și clornitrați ai benzenului

Identificare

1- produsele contaminate cu fungicide nitrate și clornitrate au o culoare galbenă, intensificată prin alcalinizare.

2- la derivații nitro-și clornitrobenzenici, grupările NO_2 sînt reduse la NH_2 cu hidrogen născînd (H_2SO_4 + Zn); se filtrează și se execută reacțiile :

a) reacția Derrien: filtratul este diazotat, apoi soluția este alcalinizată cu amoniac saturat cu beta-naftol; prin extragere cu eter, solventul organic se colorează în violet;

b) reacția Meyer: filtratul este tratat cu cîteva picături de bicromat 5 %o, cînd apare o culoare rosie.

3- Hexaclorbenzenul este supus declorinării complete (v.HCH), urmată de identificarea clorului.

- Derivați fenolici
- nitrici

Izolarea: din soluții apoase acide cu solvenți organici;

pentru DNOC se recomandă în special extragerea din sînge, deoarece eliminarea ca atare pe cale urinară este redusă şi lentă.

Identificare:

1. Reziduul este redus cu H_2SO_4 + Zn la forma aminică, identificabilă prin reacţia Derrien (diazotare şi cuplare cu beta-naftol) sau Meyer (cu bicromat).

- clorurați

Izolare:

- din soluţii apoase acide cu eter;
- antrenare cu vapori de apă.

Identificare

- pentru toţi derivaţii cloruraţi ai fenolului: depistarea ionului clor ;
- pentru diclorcrezoxi-trietilenglicol:
  - cu $FeCl_3$ dă o culoare albastră
  - cu apă de brom se obţine un precipitat alb-gălbui
- pentru triclorfenol şi pentaclorfenol :
  - cu HNO_3 fumans: culoare roşie, extractibilă cu cloroform
  - cu albastru de metilen: complex albastru, extractibil cu cloroform;
  - cu ioni metalici : precipitate colorate: Hg^{2+} (galben-citrin) Ag^{+} (galben portocaliu), Cu^{2+} (roşu,solubil în alcool);

- Derivaţi chinonici (Diclon)

Izolare: din produsele tratate (de ex.seminţe), prin extragere cu acetonă.

Identificare:

1. Metoda Mac Kinley: reziduul tratat cu trimetilamină dă o coloraţie albastră, fotometrabilă la 672 nm.

2. Metoda Burchfield: reziduul tratat cu dimetilamină dă o coloraţie roşie, fotometrabilă la 495 nm.

- Derivați ftalimidici și crotonici

- pentru Captan și Faltan:

Izolare: din soluții apoase acide sau neutre, cu solvenți organici;

Identificare

1. Reacția Bauer : rezidiul se tratează cu rezorcină și se încălzește pe baie de ulei la 135°, timp de 2o minute; la adăugare de 1o-15 ml acid acetic glacial, apare o culoare galbenă.

2. Reacția Burchfield și Schechtmann: rezidiul se tratează cu piridină și hidroxid de tetraetilamoniu; se obține un complex colorat.

3. Metoda polarografică: este aplicabilă pentru cantități mici de Captan și Faltan.

- pentru Karatan:

1. Reacția Rosenthal: rezidiul este supus unei hidrolize acide, care transformă Karatanul în 2(1-metil-heptil)-4,6-dinitrofenol, antrenabil cu vapori de apă; prin tratare cu piridină, se obține o culoare galbenă, colorimetrabilă.

- Ditiocarbamați

Izolare: din soluții apoase acide, cu solvenți organici.

Identificare:

1. Toți compușii ditiocarbamici prin hidroliză în mediu acid se descompun în sulfură de carbon și amina corespunzătoare. Sulfura de carbon se identifică prin:

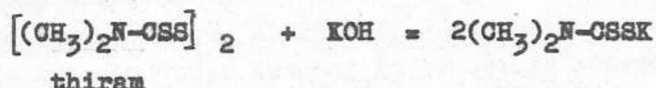
- reacția cu xantogenat (v.fasc.II)

- formare de dimetil-ditiocarbamat de cupru, de culoare galbenă.

2. Toți compușii ditiocarbamici solviți sau suspendați în apă - cu excepția etilen-bis-ditiocarbamaților - dau cu o soluție apoasă de sulfat de cupru, precipitate brun-negre, extractibile în cloroform, păstrînd aceiași culoare.

3. reacția Fischer (pentru compușii tiuramici): prin hidroliză alcalină, puntea disulfidică se rupe, iar produșii re-

zultaţi reacţionează cu ionul cupric, dînd un complex cupric extractibil în cloroform; se fotometrează la 44o nm. Reacţia nu este interferată de sulful liber:



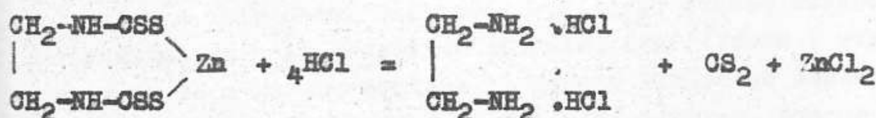
$$\left[(CH_3)_2N\text{-}CSS\right]_2 + KOH = 2(CH_3)_2N\text{-}CSSK$$

thiram



$$2(CH_3)_2N\text{-}CSSK + CuSO_4 = \left[(CH_3)_2N\text{-}CSS\right]_2Cu + K_2SO_4$$

4. Reacţia pentru compuşii etilen-bis-ditiocarbamici: prin hidroliză acidă se obţine CS_2 şi etilendiamină. Se îndepărtează CS_2 prin fierbere cu HCl N, apoi se alcalinizează şi se tratează cu o sare de cupru, cînd se formează, în prezenţa etilendiaminei, sare dd cupru-etilenamină, violetă: fotometrabilă la 53o nm :



$$\begin{matrix} CH_2\text{-}NH\text{-}CSS \\ | \\ CH_2\text{-}NH\text{-}CSS \end{matrix} Zn + 4HCl = \begin{matrix} CH_2\text{-}NH_2 \cdot HCl \\ | \\ CH_2\text{-}NH_2 \cdot HCl \end{matrix} + CS_2 + ZnCl_2$$

Zineb



$$2\ C_2H_8N_2 + Cu(NO_3)_2 = \left[Cu(C_2H_8N_2)_2\right](NO_3)_2.$$

H. X I L O P R O T E C T O R I

Generalităţi

Xiloprotectorii sînt substanţele chimice utilizate pentru distrugerea sau împiedecarea înmulţirii organismelor dăunătoare lemnului: ciuperci saprofite şi insecte xilofage. Ele distrug lemnul, fie "viu", fie după doborîrea arborelui si prelucrarea lemnului. Acesta le serveşte de suport vital sau de bază alimentară, ceea ce determină alterări profunde, mecanice sau chimice, cu degradarea stabilităţii sale în timp şi alterarea proprietăţilor organoleptice.

Tratamentul protector este insecticid şi fungicid: fungicidele împiedică dezvoltarea ciupercilor degradanţe şi a celor necesare vieţii simbiotice a insectelor xilofage; insecticidele se opun dezvoltării larvelor paraziţilor.

Fungicidele şi insecticidele sînt selecţionate în funcţie de : eficacitate asupra fungilor- respectiv insectelor - xilodistrugătoare ; stabilitate chimică; calitatea de a nu degrada lemnul; tensiune de vapori destul de scăzută pentru a se menţine un timp pe suport; toxicitate slabă pentru om.

I. Compuşi minerali

Principalii xiloprotectori minerali sînt :

1, Sulfatul de cupru

2. Derivaţi de arsen (anhidrida arsenicasă, arseniat de sodiu).

3, Clorură mercurică

4, Fluorură de sodiu

5, Clorura de zinc

6. Compuşi de bor (acid boric; borat de sodiu; pentaboraţi).

Deşi sînt eficienţi şi economici, unii dintre aceştia prezintă dezavantajul unei toxicităţi ridicate pentru om şi ma-

mifere (v.fasc.III).

II. Compuşi organici

Se folosesc următorii compuşi organici:

1. Derivaţi din gudroanele de huilă, produşii activi fiind fenolii şi hidrocarburile ciclice. Se utilizează:

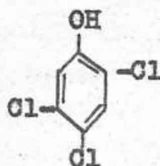
- creozot industrial, pentru impregnarea traverselor de cale ferată, stîlpilor de telegraf, etc.;
- carbolignos (carbolineum): uleiuri antracenice, fluorescente.

2. Dinitrofenoli

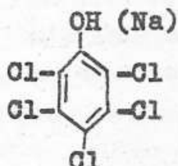
- 2,4 dinitrofenol
- 2,4 dinitro-ortocrezol (DNOC) (v."insecticide")

3. Clorfenoli

- 2,4,5-triclorfenol
- pentaclorfenol (Penta, PCP) şi sarea sa de sodiu (Xilofen)



2,4,5-triclorfenol



PCP (Xilofen)

Penta şi Xilofen sînt xiloprotectorii cei mai utilizaţi, singuri sau în amestec. Acţiunea lor este polivalentă (insecticide, fungicide, erbicide, antiseptice puternice). DL_{50} oral, la şobolan, este 14o mg/kg pentru Penta şi 28o pentru Xilofen; omul este mult mai sensibil şi DL_{50} calculat pentru om revine la 4o mg/kg (administrat pe cale cutanată) şi 8o-12o mg/kg (prin contact cutanat). Concentraţia maximă tolerată este de o,5 mg/mc aer.

Penta se elimină rapid (în cîteva ore) ca atare, prin urină (spre deosebire de fenoli, nu suferă în organism sulfo- sau glucuronoconjugare). Calea de pătrundere principală este

transcutanat (profesional, prin manipulare cu mîinile neprotejate sau contact cu îmbrăcămintea contaminată).

Intoxicația subacută (prin pătrundere transcutanată) se manifestă prin :
- simptome locale:iritația tegumentelor, arsuri cu flictene, iritația căilor respiratorii;
- simptome generale: astenie, anorexie, pierdere ponderală, dispnee, transpirații.

Intoxicația acută (prin ingestie accidentală sau pătrundere transcutanată la subiecții cu nefropatii, cînd toxicul se acumulează renal) dă naștere la:
- cefalee, dureri musculare, transpirație, sete, febră, fenomene nervoase (excitație, convulsii) și respiratorii (dispnee,cianoză), urmate de moarte prin colaps cardiovascular.

Afecțiunile hepatice și etilismul sînt de asemenea factori favorizanți ai intoxicației.

Tratamentul, în cazul ingestiei, constă în:
- spălături stomacale, purgativ (controversate);
- analeptice cardio-vasculare;
- ganglioplegice (clorpromazină, sub controlul tensiunii arteriale);
- refrigerare ;
- diuretice.

In cazul contaminării, se vor spăla tegumentele cu apă din abundență.

4. <u>Naftalen</u> - (v.fasc.II, p.244)

5. <u>Derivați mono, di, tri, policlor-naftalenici</u>: după 3-4 săptămîni de expunere apar simptome, a căror gravitate este proporțională cu conținutul în clor :
- manifestări cutanate: acnee (asemănătoare aceleia clorice); keratoză piliară; eritem veziculo-edematos ;
- lezare hepatică (icter).

Toxicologie analitică

Pentaclorfenolul

Izolare

1. Metoda Ville-Truhaut (în special din organe): produsele acidulate cu acid sulfuric se antrenează cu vapori de apă și se prinde distilatul în NaOH 10 %. Distilatul alcalin este purificat prin reantrenare cu vapori de apă, care îndepărtează substanțele insolubile în hidroxid. Lichidul rămas în balon este acidulat cu H_2SO_4 și supus la o nouă antrenare cu vapori și captare în NaOH 10%. Din distilatul acidulat în final, PCP este extras cu eter etilic.

Identificare

1. Microcristalografic: rezidiul este supus microsublimării, observîndu-se aspectul caracteristic al cristalelor formate.;

2. Reacții de culoare și precipitare: se execută reacțiile cu :

- acid azotic fumans: culoare roșie intensă, extractibilă în $CHCl_3$;
- albastru de metilen: culoare albastră, extractibilă în $CHCl_3$;
- metale grele: dă precipitate cu Hg^+: galben-citrin ;
  Ag^+: galben-portocaliu;
  Cu^{2+}: purpur, solubilă în alcool.

3. Identificarea clorului: rezidiul este mineralizat cu acid azotic și permanganat de potasiu, iar în lichidul final se identifică clorul.

I. ERBICIDE

Generalități

Erbicidele sînt substanțe chimice întrebuințate în combaterea buruienilor, pe care trebuie să le distrugă, fără a afecta plantele utile; se înțelege prin buruiană, orice plantă nedorită într-un anumit loc: terenuri cultivate, șosele, terasamente de cale ferată, spații industriale, parcuri, terenuri de sport, etc.

Importanța economică a erbicidelor este egală cu a insecticidelor, rodenticidelor și fungicidelor ; dacă ultimele categorii de pesticide măresc indirect randamentul culturilor, opunîndu-se pierderilor parazitare (imediate sau viitoare) a plantelor cultivate, erbicidele măresc direct randamentul culturilor, combătînd plantele nedorite. Acestea sînt nocive, pentrucă: micșorează spațiul vital al culturilor, împiedecînd dezvoltarea lor maximă; folosesc pentru ele o parte din îngrășăminte; scad valoarea calitativăa a recoltelor; cresc costul de întreținere a terenurilor necultivate (parcuri, terenuri de sport,șosele, terasamente de cale ferată, etc.).

Distrugerea vegetației nedorite cu substanțe chimice ("plivitul chimic") a fost descoperit în 1896, cînd s-a folosit acțiunea selectivă a sulfatului de cupru. Pînă în 1932 au fost utilizate numai erbicide anorganice; la această dată a fost descoperit DNOC, apoi 2,4 D (1942), introducîndu-se treptat erbicidele organice, datorită cărora plivitul chimic s-a extins pe plan mondial, prin avantajele economice deosebite pe care le prezintă.

Cele peste 2oo de erbicide cunoscute se clasifică după următoarele criterii:

- modul de acțiune erbicidă:
  - de contact: țesuturile sînt distruse prin aplicare locală, pe diferite părți ale plantei;
  - sistemice (translocate): erbicidul este absorbit

foliar sau radicular și vehiculat de sevă; el acționează electiv asupra unor organe ale plantei, creînd un dezechilibru vital ;
- felul distrugerii:

- acțiune totală: anihilează orice vegetație, utilă sau nedorită ;

- acțiune selectivă: acționează toxic numai asupra plantelor nedorite; unele erbicide selective au caracter stimulator al creșterii. Această clasificare este convențională, întrucît de fapt majoritatea erbicidelor nu au o selectivitate fiziologică reală, bazată pe reacții enzimatice selective, ci acțiunea selectivă sau totală depinde în mare măsură de : doza întrebuințată; structura morfologică a plantei (mono-sau dicotiledonate) la erbicidele de contact, sau fiziologică (care determină transformarea erbicidului în compuși netoxici sau existenți în mod normal în plantă) la erbicidele sistemice; compoziția solului; condițiile atmosferice,etc.;
- structura chimică:

- compuși minerali
- compuși organici

I. Erbicide minerale

Toate erbicidele minerale acționează prin contact, unele avînd însă și acțiune sistemică (clorat de sodiu, sulfamat de amoniu). Majoritatea determină sterilizarea solului (acțiune totală): clorat de sodiu, sulfamat de amoniu, borați; la erbicidele selective, acțiunea se bazează pe structura morfologică (suprafața orizontală, expusă, a plantelor nedorite este mai mare decît a cerealelor).

Multe erbicide minerale sînt polivalente (insecticide, fungide, îngrășăminte).

In funcție de toxicitatea pentru om și mamifere, pot fi împărțite în:
- foarte toxice: acidul sulfuric, arseniați, clorați, nitrați (majoritatea acestora nu mai sînt în uz);
- potențial toxice: sulfamida calcică,sulfatul de cupru,borații:

- nepericuloase: sulfamatul de amoniu.

Principalele erbicide minerale sînt:

1. Cloratul de sodiu $NaClO_3$ (Travex), în prezent încă foarte răspîndit din cauza economicității sale.

Absorbția per os, clorații sînt toxici methemoglobinizanți și hemolitici; determină degenerescență grăsoasă a ficatului și atingerea parenchimului renal. In cazul cloratului de potasiu, se adaugă și acțiunea depresivă și hipotensivă a ionului potasiu.

Doza toxică pentru om este de 15 g.

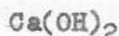
In intoxicația acută simptomatologia constă în:

- după o fază de latență de mai multe ore, apar tulburări digestive;
- tulburări nervoase: cefalee, hipertermie, delir sau prostrație;
- tulburări cardiorespiratorii: cianoză (neinfluențată de oxigenoterapie), dispnee. Dacă nu survin anoxemie și exitus, apar complicații ;
- hepatice: icter hemolitic;
- renal: oligoanurie pînă la coma azotemică.

2. Cianamida calcică CN_2Ca. Suferă o hidroliză parțială:



$$CN_2Ca + H_2O \longrightarrow NH{=}C{=}NH + CaO$$



$$Ca(OH)_2$$

Manipularea cianamidei calcice determină:

- manifestări cutanate, datorită $Ca(OH)_2$: leziuni eczematiforme, arsuri (de la eritem la necroză) a tegumentelor și mucoaselor; ulcere atone (specifice), afectînd numai pliurile cutanate (crustă neagră sub care se află o ulcerație profundă, dureroasă);
- accidente generale (cunoscute sub numele de "răul roșu"): o congestie localizată la treimea superioară a corpului, colorînd în roșu închis tegumentele; senzație de frig, ușor tremur, dispnee, tahicardie, hipertensiune; grețuri și vărsături. Aceste simptome se declanșează imediat dacă organismul este impregnat cu alcool, căci se formează cianamida dietilică $CN_2(C_2H_5)_2$, care

condiţionează simptomatologia. Acţiunea toxică este deci asemănătoare aceleia determinată de antabuz în alcoolismul cronic. (v.şi fasc.II, p.2o5).

3. Sulfat de cupru ($CuSO_4.5 H_2O$ (v.fasc.III, p.112).

4. Sulfamat de amoniu (Ammat, AMS) $NH_2-SO_2-ONH_4$, folosit în special ca sterilizant al solului, căci contribuie şi la fertilizarea lui prin conţinutul în azot şi sulf.

Nu prezintă toxicitate per os; poate determina reacţii cutanate.

5. Borax (tetraborat de sodiu) $Na_2B_4O_7$. 1o H_2O şi metaborat de sodiu $NaBO_2$ (v.fasc.III, p.245).

II. Erbicide organice

Erbicidele organice tind să se substituie erbicidelor minerale, pentru că sînt mai active, mai selective şi în general mai puţin toxice (în condiţiile utilizării).

După structura chimică se clasifică în :

- clorfenoli substituiţi la oxidrilul fenolic (fitohormoni)
- derivaţi halogenaţi alifatici
- esteri carbamici, tiocarbamici, ditiocarbamici
- derivaţi dinitrofenolici
- derivaţi ai ureei; tioureea
- derivati xantixi
- derivaţi triazolici şi triazinici
- derivaţi ftalici
- compuşi cuaternari de amoniu ai dipiridilului
- alte erbicide organice
- uleiuri minerale.

Toxicitatea acută interesează în special în cazul: fitohormonilor cu funcţie acidă; unor derivaţi ftalici; tioureei; dinitrofenolilor.

Toxicitatea cronică se manifestă prin :

- tulburări cutanate: derivaţi halogenaţi alifatici; esteri carbamici; uree substituită; derivaţi ftalici;

- tulburări metabolice: monocloracetat, tiouree; derivați triazolici și xantici ;
- potențial carcinogen: nu este dovedit, dar este posibil în cazul compușilor cu grupări nitro aromatice.

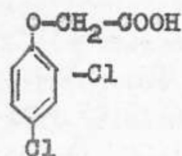
14. <u>Clorfenoli substituiți la oxidril (fitohormoni)</u>

În 1910 s-a constatat că unele părți ale plantelor secretă substanțe care le favorizează creșterea; din cauza asemănării cu hormonii organismelor animale au fost numiți "hormoni naturali ai creșterii vegetale "sau auxine. După 1928, cînd s-a stabilit structura lor chimică (acizi naftil-acetici și indolacetici), s-au sintetizat substanțe cu activitate superioară, denumite fitohormoni sau heteroauxine. In doze normale, fitohormonii (ca și auxinele) favorizează creșterea plantelor, prin stimularea sistemelor lor enzimatice; în doze crescute, ele inhibă aceleași sisteme enzimatice, oprind vegetația și producînd moartea plantei. Deoarece buruienile posedă o viteză de creștere mai intensă decît plantele cultivate, fitohormonii acționează preferențial asupra buruienilor; pentru a nu afecta și plantele cultivate, trebuie să se țină seama la tratare de perioada de vegetație în care se găsesc acestea.

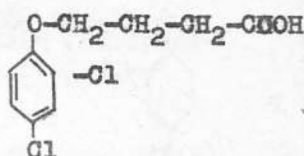
Principalii fitohormoni posedă un nucleu fenolic cu 1-5 atomi de clor substituiți la ciclu și cu hidrogenul din oxidril înlocuit cu un rest acid sau alcool:

a) <u>acizi fenoxi-alcan carboxilici clorurați</u>

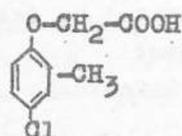
- acizii 2,4 diclor-fenoxiacetic (2,4 D ; sarea sa de sodiu: Diclordan sodic), respectiv butiric (2,4 DB, Bexon) ;
- acizii metil-clor-fenoxiacetic (MCPA, Agroxon), respectiv propionic (MCPP) și butiric (MCPB) ;
- acizii triclor-fenoxiacetic (2,4,5 T, Triclordon), respectiv propionic (2,4,5 TP) și metilacetic (Silvex) :



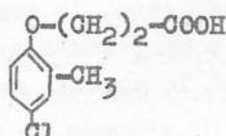
2,4 D



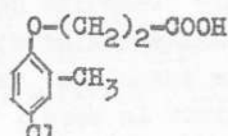
2,4 DB (Bexon)



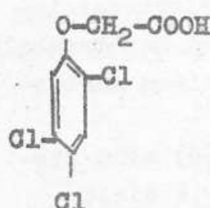
MCPA (Agroxon)



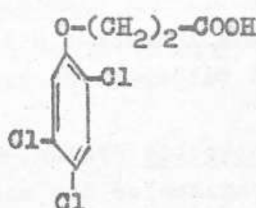
MCPP



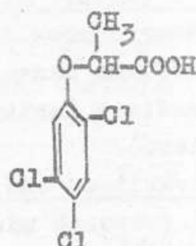
MCPS



2,4,5 T (Triclordon)



2,4,5 TP



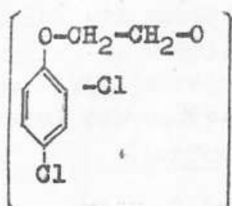
Silvex

b) <u>derivați clorfenoxi-etanolici</u>

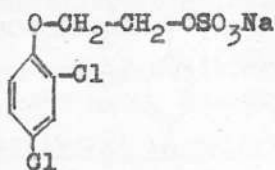
- trifosfit de 2,4 diclor-fenoxietil (Falon)
- 2,4 diclor-fenoxietil-sulfat de sodiu (Seson,SES)

c) <u>fitohormoni nefenolici</u>

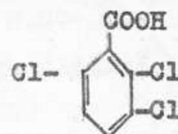
- acid 2,3,6 triclorbenzoic (TBA, Tributon):



Falon



Seson



TBA

Clorfenolii substituiţi la oxidril nu sînt nocivi în condiţiile obişnuite de întrebuinţare. In cazul ingerării de doze mari prezintă toxicitate de tip neuromuscular şi anume:
- astenie musculară, interesînd în special membrele inferioase (dificultate la mers);
- atingere miocardică, cu hipotensiune, aritmie, putînd duce la moarte.

In această clasă mai frecvent utilizaţi sînt :

2,4 D (săruri şi esteri): mecanismul toxic (la om) ar consta în interferarea în metabolismul glucidic. Simptomatologia este : acţiune convulsivantă intensă ; atingere hepatorenală; tulburări cardiace (aritmie şi tulburări de transmisie auriculo-ventriculară).

Derivaţii cu radical alcoolic (Falon, Seson) sînt atoxici, dar în prezenţa microorganismelor dau acid 2,4 diclor-fenoxiacetic şi 2,4 diclor-fenoxi-etanol. In plus, au acţiune iritantă cutanată marcată.

In intoxicaţia acută se recomandă:
- spălături stomacale;
- tonice cardiace; vitamina C;
- bromhidrat de chinină: la început o,2o g per os, apoi doze crescînde pînă la 1 g pe zi ;
- procainamida o,5o-1 g per os la 6 ore (sau o,5o-1 g la 24 ore i.m. sau o,1o g i.v. lent la 24 ore, cu prudenţă).

2. Derivaţi halogenaţi alifatici

Acestei grupe aparţin :

- monocloracetatul de sodiu $CH_2Cl-COONa$
- 2,2-diclor-propionat de sodiu (Dalapon) $CH_3-CCl_2-COONa$
- tricloracetat de sodiu (Nafilon) şi $CCl_3-COONa$
- acidul tricloracetic;
- N-dialil, 2-cloracetamida (Randox, CDAA) $CH_2Cl-CO-N(CH_2-CH-CH_2$

Ele acţionează erbicid ca fitohormonii.

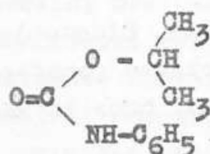
Toxicitatea acută sau cronică pentru om este redusă,cu excepţia monocloracetatului de sodiu, a cărui ingerare determină anxietate, dispnee, tahicardie, incoordonare motorie, coma şi moartea, şi a acidului tricloracetic, extrem de corosiv.

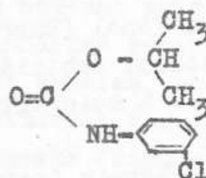
Toţi sînt iritanţi cutanaţi şi ai mucoaselor (în special acidul tricloracetic şi Randox).

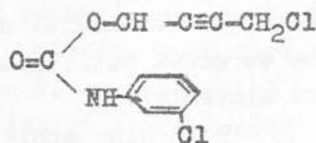
3. Esteri carbamici, tiocarbamici şi ditiocarbamici

Principalii reprezentanţi ai acestor clase sînt:

a) esterii carbamici :
- izopropil-N-fenilcarbamatul (IPC, Profam)
- izopropil-N-clorfenilcarbamatul (CIPC, Clorprofam)
- clorbutinil-N-clorfenil-carbamat (Barban, Carbadin).

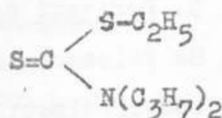




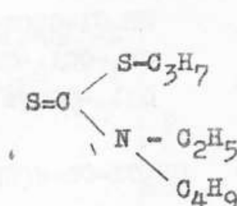


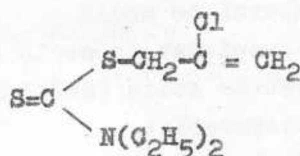
IPC CIPC Carbadin (Barban)

b) esteri diocarbamici:
- etil-di-N-propil-tiocarbamat (Eptan)



c) esteri ditiocarbamici:
- metil-ditiocarbamat de sodiu (Vapam) - (v.şi "fungicide")
- N-propil-N-etil-butil-ditiocarbamat(PEBC, Tillam)
- cloralil-N-dietil-ditiocarbamat (Vegadex) :





PEBC (Tillam) Vegadex

Toţi esterii carbamici sînt iritanţi cutanaţi. IPC determină prin inhalare fenomene anestezice; CIPC este suspect de acţiune cancerigenă (prin contact cutanat).

Dintre esterii ditiocarbamici, Vapam este atoxic, dar sensibilizant cutanat; el se transformă, prin stocare, în metil-izocianat, gazos, iritant respirator. Tillam şi Vegadex sînt iritanţi ai tegumentelor şi mucoaselor.

4. Derivaţi dinitrofenolici

Dintre dinitrofenoli sînt folosiţi ca erbicide:

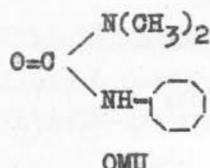
- 2,4 dinitro-fenol (DNP)
- 2,4 dinitro-ortocrezol (DNOC, Selindon)
- 2,4 dinitro-6-butil secundar-fenol (DNBP, Dibutox, Dinoseb); ultimul are avantajul unei acţiuni erbicide superioare (conferite de grupa butilsecundar) şi a solubilităţii mai bune în uleiuri minerale).

Toţi sînt erbicide de contact (totali sau selectivi); au şi proprietăţi insecticide şi fungicide. Sînt fitotoxici. (v."insecticide")"

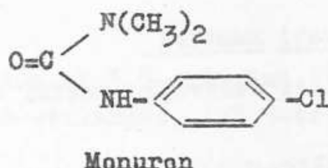
5. Derivaţi de uree: tioureea

Se folosesc ca erbicide:

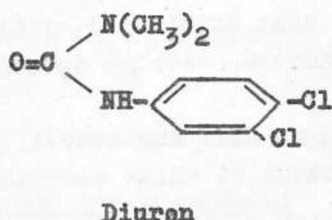
- N-ciclooctil-dimetilureea (OMU)
- 4-clorfenil-1,1-dimetilureea (Monuron)
- 3,4 diclorfenil-1,1-dimetilureea (Diuron)
- tioureea (tiocarbamida):



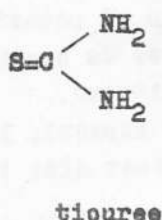
OMU



Monuron



Diuron



tiouree

Dintre acești compuși cel mai toxic este tioureea, care poate da :

- intoxicații acute, cînd, după o perioadă de latență, apar: uscăciunea mucoasei bucofaringiene, cefalee, tulburări digestive (vomismente sanguinolente), astenie marcată, atingeri hepatice și renale; moartea poate surveni prin edem pulmonar acut;
- intoxicații cronice (inhalare repetată de pulberi sau ingerare de alimente contaminate): cefalee, amețeli, astenie, tulburări digestive; dermatoze polimorfe; agranulocitoză. Moartea poate surveni prin șoc hipotiroxinemie (tioureea împiedică sintetizarea derivaților iodați ai tiroxinei). Erbicidul este de asemenea abortiv și tumoral (în experiment).

OMU, Monuron, Diuron sînt atoxici și neiritanți.

In intoxicația acută cu tiouree se recomandă:

- provocare de vărsături;
- perfuzie i.v. de ser glucozat și bicarbonatat izotonice, cu adaus de potasiu; extracte hepatice, colină, metionină: ,
- vitamina K_1, B_{12} ; gluconat de calciu i.v.;
- analeptice cardiorespiratorii;
- transfuzie sanguină, eventual exsanguino-transfuzie.

6. Derivaţi xantici

Principalii derivaţi xantici erbicide sînt:

- etilxantat
- izopropilxantat
- metilxantat

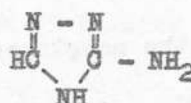
utilizaţi ca săruri de sodiu şi potasiu, sînt defoliante, distrugînd clorofila; acţiunea este de scurtă durată, căci se descompun în contact cu aerul şi umiditatea.

Per os sînt practic atoxici; la doze mari dau totuşi reacţii digestive. Prin contact sînt iritanţi şi chiar caustici.

7. Derivati triazolici şi triazinici

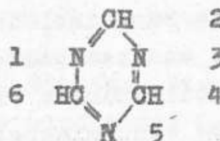
a) derivati triazolici:

- aminotriazol (Amitrol)



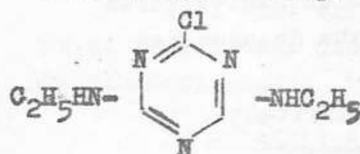
b) derivaţi triazinici

derivă de la triazina simetrică (sim-triazina) şi sînt diferenţiaţi în funcţie de substituentul din C_2:

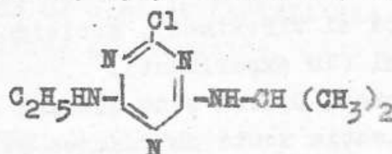


1) derivati aminoclorurați :

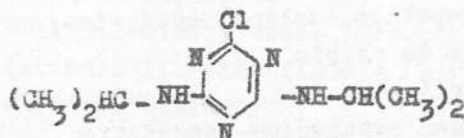
- 2,clor-4,6 bisetilamino, 1,3,5 triazină (Simazin)
- 2,clor-4 izopropilamino, 6-etilamino, 1,3,5, triazină (Atrazin);
- 2-clor, 4,6-bisizopropilamino, 1,3,5 triazină (Propazin)



Simazin



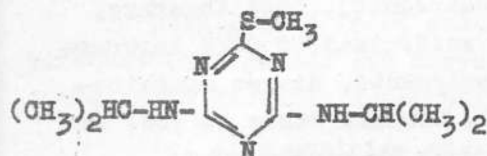
Atrazin

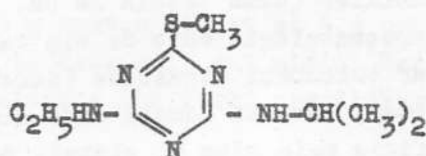


Propazin

2) <u>derivați tioaminați:</u>

- 2-metiltio,4,6-bisizopropilamino, 1,3,5-triazină (Prometrin)
- 2-metiltio,4-izopropilamino, 6-etilamino, 1,3,5-triazina (Ametrin)

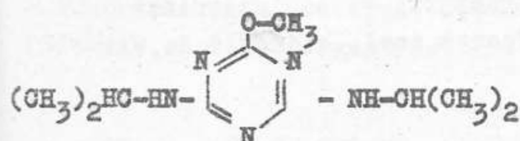


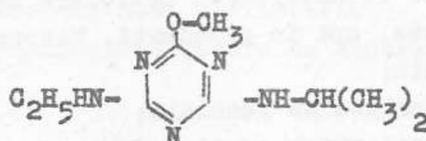


Prometrin   Ametrin

3) <u>derivați metoxiaminați:</u>

- 2-metoxi, 4,6-izepropilamino, 1,3,5,-triazină (Prometon)
- 2-metoxi, 4-izopropilamino,6-etilamino 1,3,5-triazină(Atraton)





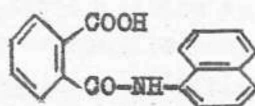
Prometon   Atraton

Derivații triazolici și triazinici sînt lipsiți de toxicitate acută; nu sînt iritanți.

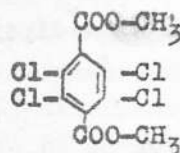
In doze mici și repetate, aminotriazolul împiedică absorbția iodului de tiroidă, inhibînd catalazele și peroxidazele specifice și ducînd la adenom (adenocarcinom) al tiroidei.

8. <u>Derivați ftalici</u>

Principalele erbicide sînt :
- acid N-naftilftalamic (Alanap)
- dimetil,tetraclor-tereftalat (Dactal)



Alanap



Dactal

Sînt erbicide selective (prin contact şi sistemice) şi defoliante. Sînt foarte fitotoxice.

Toxicitatea acută a Alanap este comparabilă cu a dinitrofenolilor (doza letală la om, 1 g)(Castagnou). După ingerare, simptomatologia este de tip caustic acid: imediat după ingerare apar tulburări digestive (dureri, vomismente, diaree sanguinolentă); mucoasa bucală este ulcerată. Urmează stare de şoc, cu asfixie prin edem al glotei, putînd duce la moarte.

Pe cale respiratorie, dă iritaţie puternică a mucoasei aparatului respirator.

Prin contact determină arsuri (de tip acid sulfuric,dar vindecabile fără sechele locale) şi iritaţia mucoasei oculare (cu modificări ireversibile).

In intoxicaţia prin ingerare: nu se vorpractica spălături stomacale sau provocare de vărsături; se administrează lapte, apă în abundenţă, băuturi foarte reci, hidroxid de aluminiu;

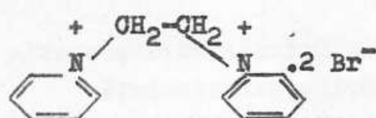
- analgezice generale;
- analeptice cardiovasculare;
- antibioterapie ;
- oxigenoterapie, respiraţie artificială; eventual respiratie asistată;

La contaminarea tegumentelor se vor face spălături cu apă din abundenţă şi anestezice topice; la stropire în ochi, spălături oculare cu ser izotonic cu lacrimile.

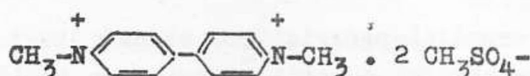
9. <u>Compuşi de amoniu cuaternari ai dipiridilului</u>

Aceştia sînt :

- 1,1'-etan, 2,2'dipiridil (dibromură sau diclorură): Reglon (Diquat)
- 1,1'-dimetil, 4,4'-dipiridil (dimetilsulfat): Gramoxon (Paraquat) :



Reglon (Diquat)

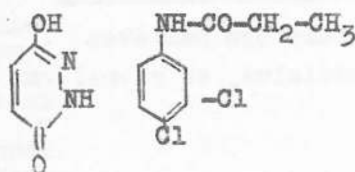


Gramoxon (Paraquat)

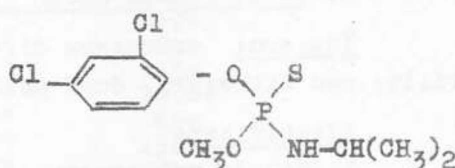
Doza letală la om este de 2o g pentru diquat si 5 g pentru paraquat (dar decese pot surveni si la doze mult mai mici). Paraquatul este excretat aproape în totalitate sub formă nemodificată.

1o. Alte erbicide organice

- pentaclorfenolul (PCP, Penta) - v."xiloprotectori"
- hidrazina maleică, acționează ca inhibitor de creștere, producînd ruperea cromatinei în cromozomi ; este folosită pentru întîrzierea germinării mărfurilor alimentare stocate ;
- diclorfenil-propion-amida (Stam), selectiv de postemergență, utilizat împotriva buruienilor cu frunze late;
- izopropilamida acidului, 2,4 diclorfenil-metiltiofosforic, (Zitron), erbicid organofosforic cu toxicitate pentru om moderată:



hidrazina maleică   Stam



Zitron

11. Uleiuri minerale

Acțiunea fitotoxică a unor produse petrolifere (petrol lampant, uleiuri minerale, motorină) a fost observată de mult timp, dar utilizarea pe scară mare datează din 194o.

Toate produsele de distilare ale petrolului au însușiri erbicide, dar intensitatea acestora depinde de natura hidrocarburilor: hidrocarburile nesaturate și aromatice determină fitotoxicitatea, datorită oxidării dublelor legături, la acizi, prin in-

termediul peroxizilor; cu cît conținutul în hidrocarburi aromatice crește, cu atît activitatea erbicidă devine mai completă (peste 5o% conținut în hidrocarburi aromatice, acțiunea erbicidă este totală).

Sînt folosite ca erbicide (selective) benzinele grele (p.f.15o-2o5^{0}C, conținut în hidrocarburi aromatice 14-25%); benzinele ușoare, deși active, nu sînt utilizate din cauza inflamabilității. Rezultate bune dau și amestecuri de benzine grele cu petrol lampant. La uleiurile minerale sărace în hidrocarburi aromatice se adaugă DNOC, DNBP, pentaclorfenol, obținîndu-se "uleiuri fortificate" cu acțiune totală.

Toxicologie analitică

1. Clorfenoli substituiți la oxidril

a) acizi fenoxi-alcan carboxilici clorurați : 2,4-D

Izolare: extragere directă cu cloroform sau eter etilic, sau extragere, după acidularea mediului, cu cloroform.

Identificare

1. Metode colorimetrice

a) reactiv amino-antipirină : produsul este hidrolizat cu clorhidrat de piridină la derivat clorfenolic ; gruparea OH este identificată cu amino-antipirină în prezență de fericianură la pH 9, cînd se dezvoltă culoarea roșie, fotometrabilă la 515 nm.

In cazul 2,4-D, se procedează astfel: la proba de analizat, mojarată (15o g) se adaugă 5 g celită, 1o ml reactiv fosfotungstic și 1o ml HCl conc. După agitare 15 min.se filtrează, se spală, iar filtratul se extrage de 3 ori cîte 5o ml cloroform. Se usucă pe Na_2SO_4 anh. și se evaporă la sec. Reziduul se reia cu 1o g clorhidrat de piridină și se aduce la 21o^0, agitînd, timp de o oră pe baia de ulei. După răcire se

In tab.92 sînt prezentate valorile DL_{50} pentru unele erbicide

tab.92. Valorile DL_{50} pentru unele erbicide

produsul	calea de administr.	animal	DL_{50} mg/kg corp
clorat de sodiu	oral	şobolan	300-1000
cianamidă calcică	"	iepure	1400
sulfamat de amoniu	"	şobolan	3900
borax	"	şoarece	2000-3000
2,4 D (sarea de Na)	"	şobolan	120-375
2,4 DB	"	"	700
MCPA	"	"	700
2,4,5 T	"	"	300-500
Falon	"	"	850
Seson	"	"	1400
TBA	"	"	700-1500
monocloracetat de sodiu	"	"	76;165;650 (date discordante)
Dalapon	"	"	6590-8150
Naftilon	"	"	3320-5000
Randox	"	"	700
IPC	"	"	1000
CIPC	"	"	5000
Barban	"	"	600
Eptan	"	"	1650
Tillam	"	"	1000
Vegatex	"	"	850
OMU	"	"	1500
Monuron	"	"	2300
Diuron	"	"	3400-3600
Tiouree	"	diferite animale	1000-5000
Amitol	"	şobolan	14700
Simazin	"	"	5000
Atrazin	"	"	3080
Propazin	"	şoarece	5000
Prometrin	"	şobolan	3750
Prometon	"	"	2980
Atraton	"	"	2400
Alanap	"	"	8200;392(date discordante)
Dactal	"	"	3000
Diquat	"	"	400-440
Paraquat	"	"	157
STAM	"	"	1400

adaugă 15o ml apă şi lo ml apă şi lo ml HCl conc. Se traversează aparatul de distilare, spălînd cu cîte 15o ml apă, de 3 ori. Se distilă 5oo ml lichid cules în 25 ml amoniac N. Distilatul alcalin este extras de 3 ori cu cîte 5o ml eter de petrol pentru îndepărtarea substanţelor interferente. Lichidul apos acid rămas este reacidulat cu 5 ml HCl conc, apoi epuizat de 3 ori cu cîte 5o ml eter de petrol pentru extragerea diclorfenolului. Se spală faza eterică cu 25 ml apă distilată, apoi se agită de 2 ori cu cîte lo ml amoniac o,o5 N. In lichidul amoniacal se dozează diclorfenolul astfel: se ia o parte alicotă din soluţia alcalină apoasă şi se tratează cu 1 ml reactiv 4-amino-antipirină 1 % în tampon pH 9 şi 1 ml ferricianură 1 %. Se adaugă 2 ml apă şi se fotometrează la 515 nm.

b) <u>reactiv cu acid cromotropic</u>: rezidiul de la extragerea directă cu cloroform sau eter etilic este tratat cu cîteva cristale acid cromotropic şi 2 ml H_2SO_4 conc, apoi încălzit pe baie de glicerină 2 min. Apare o culoare roz care virează în purpur.

2. <u>Spectrofotometrie în u.v.</u>

In soluţie acidă sau alcalină, 2,4-D are are maximum la 282 şi minimum la 29o nm. In soluţie alcoolică, MCPA are maxime la 279 şi 286 nm.

- b. <u>Derivaţi clorfenoxi-etanolici</u>

<u>Falon</u> (trifosfit de 2,4 diclor-fenoxietil)

<u>Principiu</u>:

- se extrage cu eter de petrol în mediu anhidru, din care se reextrage cu nitrometan;
- extractul nitrometanic este reluat cu apă şi supus hidrolizei cu Na_2CO_3, cînd se formează alcoolul 2,4 diclor-fenoxietilic, care se separă prin distilare şi se purifică ;
- în final, alcoolul 2,4 diclor-fenoxietilic este extras din faza apoasă cu CCl_4, iar din aceasta, cu H_2SO_4 conc.;
- faza acidă este tratată cu nitrat de potasiu sulfuric şi dimetilnaftalidă, cînd se obţine o culoare fotometrabilă la 55o nm.

Extragere

Produsul se extrage în aparatul Soxhlet în al cărui cartuş se introduc succesiv: 5 g Na_2SO_4 anh, 5o g produs mărunţit şi din nou 5 g Na_2SO_4 anh. Se extrage cu eter de petrol timp de 2 ore. Eterul de petrol este epuizat apoi prin agitare (puternică) într-o pîlnie de separare cu 4o ml nitrometan. Faza inferioară (nitrometanică), la care se adaugă 2oo ml apă şi cîţiva ml alcool octilic (antispumant) se supune distilării. Se culege şi se îndepărtează nitrometanul împreună cu primii 4o ml apă. In balonul de distilare se adaugă 65 g Na_2SO_4 pentru a hidroliza erbicidul. Se continuă distilarea, culegînd încă loo ml distilat. Distilatul se reia cu 2o pic H_2SO_4 conc. şi se extrage cu 3o ml nitrometan. Nitrometanul se introduce într-un alt balon de distilare peste 13o ml apă şi se redistilă; se elimină din nou nitrometanul şi primii 3o ml apă. In continuare se culeg încă 5o ml distilat. Distilatul se acidulează cu 2o pic. H_2SO_4 conc.şi se epuizează cu 4o ml tetraclorură de carbon. Se deshidratează,filtrîndu-l peste Na_2SO_4 anh. Tetraclorura se agită cu 3 ml H_2SO_4 conc.timp de 3o sec.şi se lasă să se separe 2o min.

Identificare

Stratul sulfuric, separat de solventul organic, se tratează cu 8 pic.dintr-o soluţie de H_2SO_4 nitrat (1 g nitrat de potasiu în 3o ml H_2SO_4 conc.) şi o picătură reactiv dimetilnaftidinic (1o mg de 3,3-dimetil-naftidină se agită o oră cu 3o ml H_2SO_4 conc.). După 3o min. se dezvoltă o culoare roşie, fotometrabilă la 55o nm.

Dozare

Dozarea se realizează prin compararea culorii obţinute cu o soluţie etalon de falon (5o micrograme la litru).

Seson (2,4-diclor-fenoxietil-sulfat de sodiu).

Principiu

- se extrage cu apă în aparatul Soxhlet ;
- extractul apos este epuizat cu cloroform, care separă numai produşii de hidroliză ai sesonului, pe cînd sesonul nehidrolizat

rămîne în faza apoasă ;

- faza apoasă se tratează direct cu o soluţie apoasă de albastru de metilen şi cloroform, care extrage complexul seson-albastru de metilen, fotometrabil la 65o nm;
- faza cloroformică (cu produşii de hidroliză) este tratată cu acid clorosulfonic. Se extrage cu trietanolamină o,5 N. Extractul este tratat apoi cu albastru de metilen şi cloroform, ca în cazul precedent.

2. Derivaţi halogenaţi alifatici

Datorită structurii diferite, nu există o metodă generală, ci fiecare produs trebuie identificat individual.

- Dalapon: erbicidul este extras cu eter etilic din soluţii acidulate şi hidrolizat prin încălzire cu HCl conc. la 12o^{o} (5o-1oo min) în autoclav, cînd se formează acid piruvic. Acesta este identificat cu dinitrohidrazină, cînd se obţine o culoare roşie, fotometrabilă la 44o nm.
- Nafilon: se identifică ca şi cloraloza (v."rodenticide") fără a mai executa oxidarea periodică.
- Randox: se extrage cu cloroform, apoi se hidrolizează în mediu alcalin, cînd se eliberează dialil-amina. Aceasta este separată prin distilare într-o soluţie de HCl o,1 N. Distilatul este tratat cu 1o ml soluţie de sulfură de carbon 1% şi 5 ml reactiv cupric (o,5 g $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$, 1o ml apă şi amoniac ad 5oo ml), apoi cu 1-2 ml NaOH 5o %; se agită 3 minute. Faza cloroformică separată se deshidratează cu 1-3 g Na_2SO_4 anh. După filtrare, lichidul se fotometrează la 435 nm.

3. Esteri carbamici, tiocarbamici, ditiocarbamici

- a) Esteri carbamici

- IPC şi CIPC (v."aditivi alimentari")
- Barban

Izolare: cu dicloretilenă sau eter de petrol.

Identificare

1. Metode colorimetrice: rezidiul este hidrolizat în mediu puternic alcalin, cînd se eliberează cloranilina, care se

separă prin distilare. Cloranilina este identificată prin :

a) reacția Jaquemin : se tratează o parte alicotă din distilatul conținînd cloranilina cu 2 pic. hipoclorit de calciu 5%; după 5 min se aduce la fierbere timp de 3o min. Apoi se adaugă, la cald, 5 ml reactiv fenol-amoniacal (5 ml NH_4OH + 95 ml apă + 5 g fenol; se prepară extemporaneu). După 15 min soluția se aduce la 45 ml cu apă și se citește la 65o nm.;

b) reacția Marschall (diazotare): o parte alicotă din distilat se tratează cu 1 ml $NaNO_2$ 2 % și, după 2o min, se adaugă 1 ml soluție acid sulfamic 1o%: după alte 15 min (cît timp se distruge excesul de nitrit) se adaugă 5 ml clorhidrat de N-naftil-etilen-diamină 2 % și se aduce la 5o ml cu HCl N. După 9o min.se fotometrează la 54o nm.

- b) Esteri tio-și ditiocarbamici

Extragere: Prin distilarea unui macerat apos de 4oo g produs în prezența a 2o ml acid acetic. Distilatul (4oo ml) este acidulat cu 5 pic.HCl conc. și epuizat de 2 ori cu cîte 3o ml de izooctan. Stratul izooctanic este epuizat cu 1 ml H_2SO_4 conc.

Identificare: stratul sulfuric este încălzit 2o min. la 85^0 (cînd se hidrolizează esterul). După răcire se diluează cu 2o ml apă, apoi se neutralizează, răcind continuu (în baie de ghiață) cu NaOH 5o %, în prezență de fenolftaleină. Se adaugă încă 3 pic. NaOH și lichidul se agită cu 1o ml benzen. Stratul benzenic este preluat cu 15 ml apă, acidificat cu HCl în prezența fenolftaleinei, adăugînd încă 3 pic. HCl. După separarea straturilor, stratul apos este agitat încă odată cu 1o ml benzen (care se îndepărtează). Stratul apos se neutralizează cu NaOH 5o% adăugînd 2 pic. în exces, apoi este extras cu 1o ml benzen. Din extractul benzenic se iau 4 ml, care se deshidratează cu 1 g Na_2SO_4 anh. După filtrare, se fotometrează la 44o nm (care constituie blancul). Restul de extract benzenic este tratat cu o,5 ml reactiv cupric (1 g $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$, 5 ml apă și amoniac ad 25o ml), o,5 ml sulfură de carbon și 1 g Na_2SO_4 anh.; se filtrează, se fotometrează la 44o nm. Prin diferență față de extincția obținută

la blanc, se află concentrația de amină alifatică din esterii tio- și ditiocarbamici.

4. Derivati de uree; (Monuron, Diuron)

Extragere: se extrag cu hexan

Identificare: ca la esterii carbamici, deoarece prin hidroliză se eliberează derivati clorați ai anilinei.

5. Derivati triazolici și triazinici

- a) Derivați triazolici

Izolare: se extrage cu alcool; se purifică prin încălzire ușoară pe B.M. cu H_2O_2, apoi se trece printr-o coloană de Amberlit (12o acid), eluîndu-se cu acetonitril, care se agită apoi cu apă (în care trece toxicul). Stratul apos se încălzește cu H_2SO_4, iar după răcire se tratează cu cărbune activ și se filtrează, repetînd operația pînă cînd culoarea galbenă dispare din filtrat.

Identificare: pe o parte alicotă se execută reacția de diazotare și cuplare cu NED; se dezvoltă o culoare fotometrabilă la 45o nm.

- b) Derivați triazinici aminoclorurați

Izolare: se extrag cu cloroform sau tetraclorură de carbon.

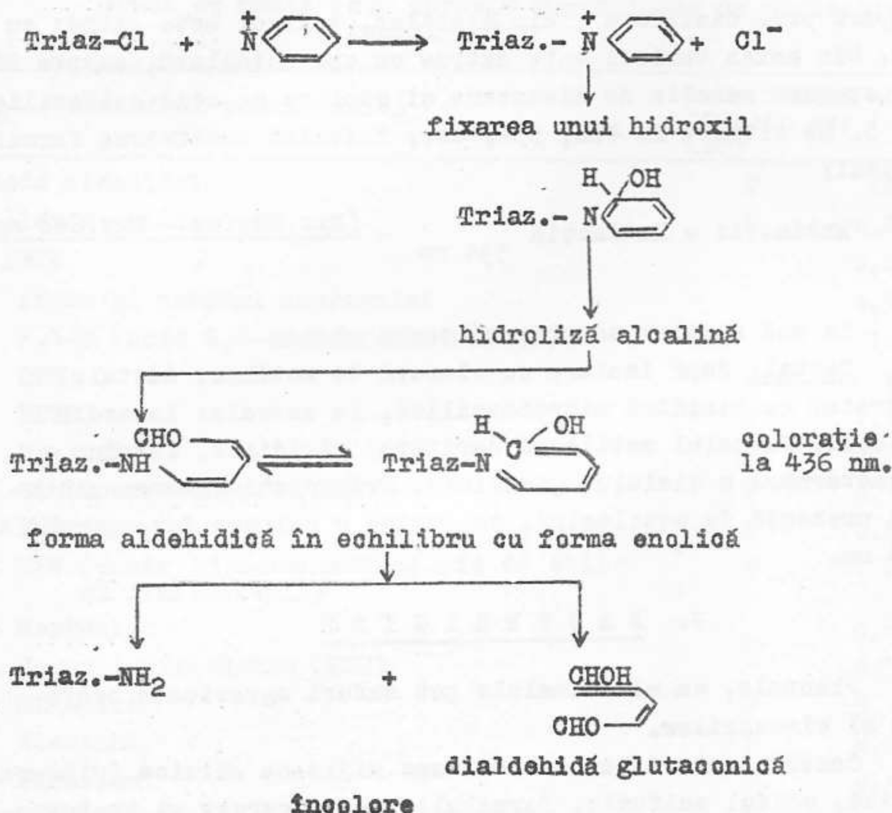
Identificare:

a) Metoda colorimetrică: se bazează pe substituirea clorului cu un oxidril, prin tratare cu piridină. Printr-o hidroliză alcalină, se rupe nucleul triazinic cu formare de aldehidă, care în mediu alcalin trece în formă enolică, fotometrabilă la 436 nm.

b) Metoda spectrofotometrică: se execută o hidroliză acidă, cînd clorul este înlocuit cu o grupare OH. După purificare cu cloroform și eter se spectrofotometrează faza apoasă la 222, 24o, 255 nm. Se deduce cantitatea de substanță activă prin compararea citirilor cu o scară etalon, înainte și după hidroliză.

- c) Derivați triazinici tioaminați

Izolare: se extrag cu pentan.



<u>Identificare</u>: ca pentru clortiazine,(met.spectrofotometrică) dar spectrofotometrarea se execută la 24o nm.

- d) <u>Derivați triazinici metoxiaminați</u>

<u>Izolare</u>: cu pentan (pentru prometon) sau cu clorură de metilen (pentru atraton).

<u>Identificare</u>: ca pentru clortiazine,(met.spetrofotometrică) dar spectrofotometrarea se execută la 24o nm.

6. <u>Derivați ftalici</u>

<u>Alanap</u>:(metoda Smith-Stone): produsul este hidrolizat în

mediu puternic alcalin, cînd se eliberează N-naftil-amina, care se separă prin distilare ; din distilat, toxicul este extras cu hexan. Din hexan toxicul este extras cu apă acidulată, asupra căreie se execută reacția de diazotare și cuplare cu acid sulfanilic la pH 3. Se citește la 48o, 534, 6oo, folosind următoarea formulă de calcul:

$$\text{Extincția} = \text{Extincția}_{534\ nm} - \frac{(\text{Ext.}48o\ nm - \text{Ext.}6oo\ nm)}{2}$$

In mod similar se prepară curba etalon

Dactal: după izolare cu clorură de metilen, dactalul este tratat cu piridină nitrobenzilică, la autoclav în mediu clorhidric. Dactalul metilează derivatul piridinic, formînd o sare cuaternară a ciclului piridinic. Prin deshidratarea ciclului în prezență de metilamină, se obține o culoare fotometrabilă la 565 nm.

J. B A C T E R I C I D E

Plantele, ca și animalele pot suferi agresiunea bacteriilor și virusurilor.

Contra bacteriilor se folosesc mijloace chimice (clorura mercurică, acidul sulfuric, formolul); s-a încercat și tratamentul cu antibiotice, care este însă deosebit de costisitor.

In schimb, împotriva virusurilor, nici un tratament chimic nu este eficace; deoarece virusurile sînt adesea transmise de insecte, se luptă contra acestora prin insecticide. Pînă în prezent, cea mai bună soluție cunoscută rămîne însă utilizarea soiurilor rezistente la virusuri.

In tab.93 sînt prezentate concentrațiile maxime de pesticide admise în atmosfera zonei de muncă.

tab.93. Concentrații maxime de pesticide admise în atmosfera zonei de muncă (din normele republicane de protecție a muncii 1975)

nr. crt.	denumirea pesticidului		conc.maximă admisă (CMA)în aer (mg/mc aer)
1,	Acid cianhidric	P	10
2,	Aldrin sau Izodrin	P	0,25
3,	ANTU		0,6
4,	Arsen și compuși anorganici		0,5
5,	2,4-D (acid 2,4-diclorfenoxiacetic)		10
6,	DDT	P	1
7.	DDVP	P	1,5
8,	Dieldrin	P	0,25
9.,	Dinitroortocrezol (DNOC)	P	0,3
10,	Endrin	P	0,1
11.	EPN (ester tionobenzenfosforic de etil și p.nitrofenil)	P	1
12,	Heptaclor		0,6
13,	Hexaclorciclohexan (HCH)		0,5
14,	Malation	P	15
15,	Nicotină	P	0,6
16,	Paration	P	0,15
17,	Pentaclorfenol	P	1
18,	Systox (Demeton)	P	0,15
19,	2,4,5 T [(acid(triclor-2,4,5-fenoxi)acetic]		10
20,	TEDP sau Sulfatep (tetraetilditionopirofosfat)	P	0,3
21,	TEPP (tetraetilpirofosfat)	P	0,1
22,	Tetraclorură de carbon	P	100
23,	Toxafen	P	0,5
24.	Warfarină (Cumafen)	P	0,3

R A D I O T O X I C O L O G I A

- Generalităţi
- Mărimi de unităţi de măsură
- Surse de radiaţii
- Efectul biologic al radiatiilor ionizante:
  - la nivelul atomic şi molecular
  - la nivel celular
  - la nivel tisular
- Efectele radiaţiilor la nivelul organismului
- Radioprotecţia
- Detectia şi măsurarea radiatiilor ionizante
- Aprecierea rezultatelor

GENERALITATI

In 1896 Bequrrel a descoperit proprietăţile minereurilor de uraniu ; totodată Rutherford a stabilit deosebirea între radiaţiile corpusculare şi radiaţiile electromagnetice. Ulterior o serie de cercetători - soţii Cutie, Schmidt, Hahn,etc. - au descoperit că şi alte elemente - radiu, toriu, poloniu, actiniu - emit radiatii, numărul elementelor radioactive cunoscute pînă în 19o6 fiind de 4o. Concomitent cu dezvoltarea cunoştinţelor teoretice despre substantele radioactive, apare şi utilizarea practică a radiaţiilor X, descoperite de Roentgen (1895).

In curînd s-au evidentiat însă şi efectele nocive produse de radiatii. In 19o5 se cunoşteau deja o serie de efecte somatice, iar în 1927 Müller a obţinut experimental efecte genetice sub acţiunea radiaţiilor X.

In prezent un mare număr de persoane sînt expuse la radiaţii ionizante, ca urmare a experimentării armelor nucleare şi a folosirii radioizotopilor în scopuri paşnice; pentru un număr mult mai redus de persoane, radiaţiile ionizante reprezintă noxa profesională.

Prin radiaţii se înţeleg fascicule de particule în mişcare.

Prin radiaţii ionizante se înţeleg radiaţiile corpusculare sau electromagnetice, care prin interacţiunea lor, directă sau indirectă, cu materia, produc atomi sau molecule încărcate elec-

tric. Ionizarea se produce prin absorbţia energiei de către materie.

După natura lor, radiaţiile ionizante se clasifică în:

- radiaţii corpusculare (particule cu masa în repaus diferită de zero) şi anume:
  - radiaţie alfa (flux de nuclee de heliu)
  - radiaţie beta (flux de electroni sau pozitroni)
  - radiaţie neutronică (flux de particule elementare cu masa apropiată de masa protonului,însă fără sarcină).
- radiaţii electromagnetice sau necorpusculare (particule cu masa în repaus nulă) şi anume:
  - radiaţie gama (flux de cuante gama, caracterizate prin lungime de undă ultrascurtă)
  - radiaţie Roentgen (X) (flux de radiaţii electromagnetice caracterizate prin lungime de undă scurtă, care apar la frînarea electronilor rapizi prin ciocnirea cu materia).

După origine, radiatiile pot fi nucleare (rezultate din dezintegrare nucleară) sau cosmice.

După puterea de pătrundere prin diferite medii (aer,metale, corp uman,etc.) radiaţiile ionizante sînt :

- radiaţii penetrante : radiaţiile gama, X, neutronii;
- radiaţii nepenetrante: radiaţiile alfa şi beta.

Radiaţiile ionizante rezultă din procesul de radioactivitate, prin care se înţelege proprietatea nucleului atomic de a se dezintegra, emiţînd radiaţii spontan (radioactivitate naturală) sau artificial (radioactivitate artificială).

Radioactivitatea naturală se datoreşte dezintegrării spontane (fără intervenţia unui agent exterior) a elementelor din cele 3 familii radioactive: toriu, uraniu şi actiniu. Prin dezintegrare cu eliberare de particule alfa şi beta, se ajunge în final la elementul stabil plumb.

In radioactivitatea artificială, dezintegrarea nucleului este provocata prin modificarea structurii sau energiei sale, în urma bombardării cu particule elementare (neutroni, protoni); rezultă elementul radioactiv sau un izotop radioactiv.

Radioactivitateae este o proprietate generală a nucleului atomic, deoarece s-au obținut izotopi radioactivi artificiali ai tuturor elementelor sistemului periodic.

Intrucît viteza de dezintegrare a nucleelor diferă de la element la element, compararea stabilității lor se face cu ajutorul proprietății caracteristice, denumită perioadă (timp) de înjumătățire (T 1/2). Ea reprezintă intervalul de timp în care se dezintegrează 1/2 din cantitatea inițială de substanță radioactivă și variază de la fracțiuni de secundă la miliarde de ani.

MARIMI SI UNITATI DE MASURA

I. Activitatea unei substanțe radioactive se definește prin numărul de dezintegrări care au loc într-un anumit timp.

Unitatea de măsură pemtru activitate este curie (ci), care corespunde la $3,7 \times 10^{10}$ dezintegrări/sec.

Dezintegrările duc la emisiunea de radiații de tipuri și energii diferite.

Energia radiațiilor se măsoară în electron-volți (eV). Un electrovolt reprezintă energia cinetică dobîndită de un electron cînd,este accelerat de un cîmp cu o diferență de potențial de un volt.

II. Doza de radiație reprezintă o cantitate de radiație capabilă să inducă un anumit efect. Pentru aprecierea dozolor de radiații se folosesc două sisteme de mărimi, după cum se urmărește efectul produs de ionizare în aer sau în interacțiune cu materia.

1. Sistemul roentgenologic este bazat pe ionizarea produsă de radiatii în aer; se referă la radiațiile roentgen și gama. Doza de numește doză de ioni (delta), iar unitatea este roentgenul (r); acesta are ca bază cantitatea de ioni produsă de radiatiile X în aer uscat la temperatură și presiune normală. Astăzi această unitate, respectiv sistemul roentgenologic, tind a fi înlocuite cu:

2. Sistemul radiobiologic, bazat pe energia transmisă pe

unitate de masă a materiei iradiate într-un punct dat.

a) Pentru materia în general se folosește noțiunea de doză absorbită de radiații (D), definită drept cantitatea de energie cedată de radiații, unității de masă. Unitatea de doză absorbită este rad (radiotion absorbed dose), care este doza fizică de radiații, care cedează unui gram de substrat o energie de loo ergi.

b) Pentru materia vie (efect biologic al radiatiilor) se folosește noțiunea de doză biologică de radiatii (B), în care intervin, pe lîngă cantitatea de energie cedată de reacții tesutului, și o serie de factori biologici, reuniți sub denumirea de eficacitate biologică relativă (EBR). Deci :

$$B = D \times EBR$$

Unitatea de doză biologică de radiații este rem (roentgen equivalent man).

Doza în rem se obține prin înmulțirea dozei în rad cu EBR a radiației respective.Pentru calculele curente se iau următoarele valori pentru EBR (tab.94

tab.94. Valori pentru EBR (pentru diferite tipuri de radiații)

radiația	EBR
rad,alfa	20
rad,beta și electroni	1
rad. Roentgen și gama	1
neutroni termici	5
neutroni intermediari	5-1o
neutroni rapizi	1o

SURSE DE RADIATIE

Intreaga biosferă - inclusiv omul - este supusă la iradiere, provenită din surse naturale şi artificiale, a căror totalitate constituie fondul radioactiv. In plus, o mică proporţie din populaţie (în ţările dezvoltate o,2 %) este supusă şi la riscul de iradiere profesională.

A. Fondul radioactiv

I. Sursele naturale de radiaţie provin din mediul înconjurător (surse externe) sau din organism (surse interne). Doza medie anuală primită de organism din toate sursele naturale este de 11o-27o mrem, cu variaţii locale considerabile.

1. Sursele externe, producînd iradierea din exterior a organismului, sînt :

- radiaţia cosmică
- radioizotopii din scoarţa terestră
- radioizotopii din atmosferă

a) Radiaţia cosmică variază în funcţie de altitudine si latitudine (tab.95). Ea este considerabilă (15o-33o mrem/an) la

tab.95. Variaţia intensităţii radiaţiei cosmice

Altitudinea (km)	doza tisulară totală produsă de rad.cosmică mrem/an		
	ecuator	$3o^{0}$lat.	$5o^{0}$ lat.
0	35	4o	5o
5	4oo	58o	8oo
10	14oo	23oo	45oo
20	35oo	6ooo	14ooo

populaţiile unor regiuni situate la mari înălţimi din Bolivia, Ecuador, Columbia, Peru, Tibet. De asemenea, transportul aerian supersonic (TSS), care necesită folosirea plafonului de zbor de 18-2o.ooo m, va produce o iradiere cu radiatii cosmice a perso-

nalului navigant şi a pasagerilor de 1,23-3,10 mrem/oră, ceea ce va duce la sporirea masivă a iradierii unor grupe de persoane.

b) Radioizotopii din scoarţa terestră sînt reprezentaţi de elementele din seria uraniului şi toriului şi descendenţii lor, ca şi de potasiu. Intensitatea iradierii depinde de conţinutul în elemente radioactive al rocilor de suprafaţă. In unele regiuni (Suedia, Congo, Brazilia) unde se găsesc mine radioactive, radioactivitatea poate ajunge la 12.000 mrad/an. In general însă, intensitatea acestor surse este moderată de acoperirea surselor cu roci lipsite de radioactivitate, vegetaţie, ape, etc.

c) Radioizotopii din atmosferă sînt în special gaze (radon Rn^{222} şi toron Rn^{230}) difuzate din sol. Produsele lor de filiaţie sînt compuşi solizi, care pot adera la particulele de pulberi din aer. Concentraţii crescute de gaze radioactive se întîlnesc - în afară de minele de minereu radioactiv - şi în locurile cu ventilaţie redusă (pivniţe, etc.)

2. Sursele interne sînt reprezentate de elementele radioactive naturale pătrunse în organism cu aerul, apa şi alimentele. Ele exercită iradierea din interiorul ţesuturilor şi organelor.

II. Sursele artificiale dau naştere la iradierea artificială, reprezentînd suma dozelor primite de populaţie din toate sursele de radiaţii create de om. Ele se clasifică în :

1. Surse care contaminează radioactiv mediul ambiant

a) Explozii nucleare (peste 300 pînă în prezent), au determinat contaminarea aerului, solului, apei şi alimentelor. Pericolul major este legat de contaminarea internă cu radionuclizi ca Sr^{90}, Cs^{137}, etc.

b) Funcţionarea reactorilor atomici, a uzinelor radiochimice şi a centralelor atomoelectrice, utilizarea radioizotopilor în scop paşnic (medicină, industrie, agricultură); depozitarea deşeurilor radioactive, etc. generează radiocontaminarea mediului în proporţii variabile, în funcţie de eficacitatea măsurilor de

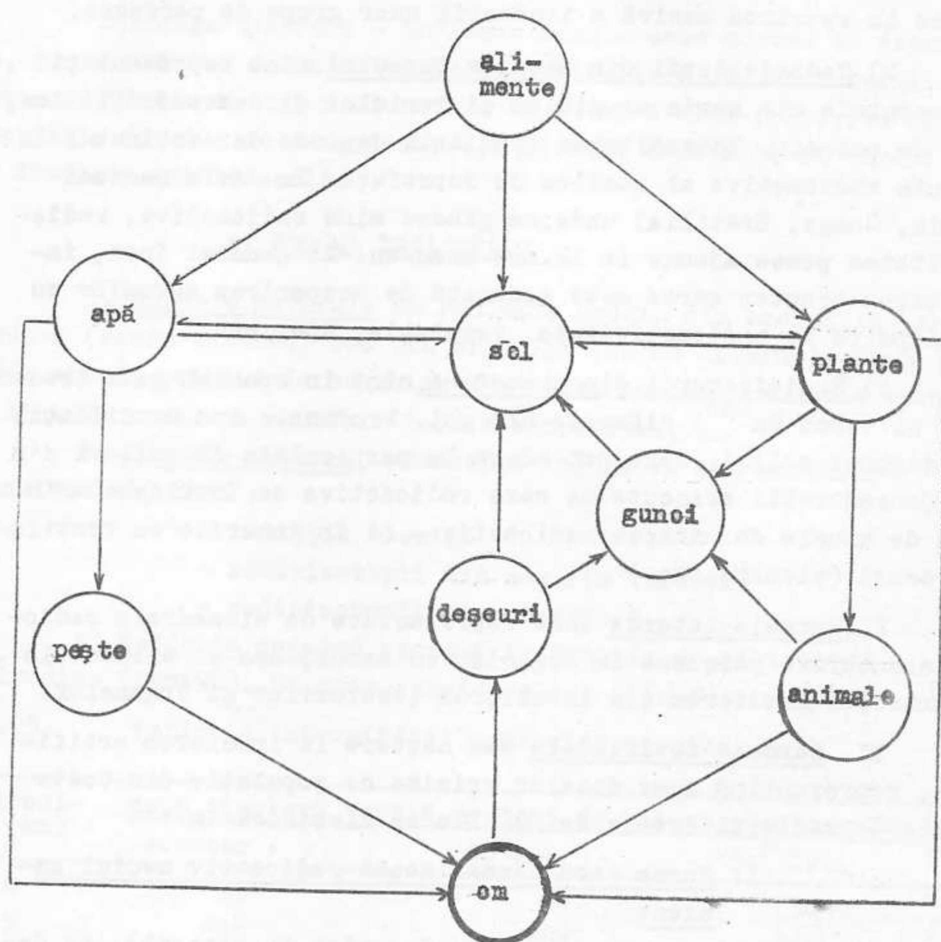


Fig.13 - Ciclul radioelementelor în procesul de contaminare a mediului şi a lanţurilor alimentare (după Stan, Radiobiologia, 197o).

protecţie,

2. Surse care nu contaminează radioactiv mediul ambiant, ci produc iradiere internă :

a) Folosirea medicală a radiaţiei ionizante, în scop diagnostic sau de tratament, constituie cea mai importantă dintre sursele artificiale. In unele state, doza primită de populaţie este considerabilă (SUA, 170 mram/an). Iradierea medicală adaugă, în doză-gonade, iradierii naturale valori între lo şi 6o% (în medie 2o%). Dintre examene, la examenul radiologic expunerea este mai mare decît la examenul radiografic.

b) Cadranele ceasurilor cu cifre pictate cu vopsea luminiscentă radioactivă, instalaţii de raze X folosite pentru încercarea încălţămintei, tuburi redresoare de la unele aparate de televiziune, etc. contribuie într-o oarecare măsură la iradierea artificială a populaţiei.

B. Iradierea profesională

Principalele locuri de muncă cu risc de iradiere profesională sînt :

1. Exploatarea zăcămintelor de uraniu şi prelucrarea lui din minereu: în mină pericolul major constă în contaminarea internă prin inhalarea radonului (Rn) şi a descendenţilor săi RaA (Po^{218}), RaB (Rb^{214}), RaC (Bi^{214}), RaC' (Po^{214}). Radonul, gazos, difuzează în aer din minereu, iar descendenţii, particule solide, care aderă la pulberile şi picăturile de apă din atmosfera minei, se formează rapid prin dezintegrare, avînd timpi de înjumătăţire scurţi. La măcinarea minereului, pericolul îl constituie inhalarea pulberilor conţinînd U, Ra, Po rezultat din minereu. Prelucrarea ulterioară şi rafinarea U determină de asemenea contaminarea internă (prin inhalare şi ingerare) sau a tegumentelor, cu aerosoli şi pulberi radioactive.

Pe lîngă contaminarea internă, în toate cazurile există şi riscul de iradiere externă cu radiaţii gama şi beta.

Acelaşi pericol, dar mai redus, există şi la mineritul

şi prelucrarea toriului.

2. Reactorii atomici constituie un risc la :
- pregătirea combustibilului, reprezentat de uraniu (risc de inhalare a pulberilor şi aerosolilor; risc de contaminare şi de iradiere externă);
- funcţionarea normală a reactorilor, dar mai ales în caz de accidente, cînd se acumulează o mare cantitate de produse de fisiune radioactive, ca şi fluxuri puternice de neutroni şi radiaţie gama.

3. Acceleratorii de particule emit unele radiatii cu energie ridicată; riscul este constituit, atît de radiaţiile primare, cît şi de cele secundare, rezultate din interacţiunea radiatiei primare cu materia. In plus, personalul de la acceleratori este expus şi la radioactivitatea indusă în spaţiul înconjurător (radiaţie beta şi gama) de radiaţiile primare şi secundare.

4. Surse electrice de radiaţie X
a) Tuburi de raze X utilizate în diagnosticul şi tratamentul medical reprezintă un risc pentru radiologi şi tehnicieni, în special în cursul radioscopiilor şi microradiografiilor. Tuburile de raze X folosite în industrie la controlul pieselor metalice, ca şi pentru sterilizare şi dezinfecţie constituie de asemenea un risc pentru personalul care le manipulează.
b) Alte surse de raze X (tuburi catodice, microscoape electronice) prezintă un risc potenţial.

5. Folosirea radioizotopilor (în surse închise sau deschise) în diferite scopuşi paşnice, pentru personalul care le utilizează, un pericol de iradiere externă cu radiaţii gama şi beta, de contaminarea tegumentelor şi a spaţiului de lucru, dar mai ales un pericol de iradiere internă (pe cale respiratorie, digestivă şi chiar transcutanat).

EFECTUL BIOLOGIC AL RADIATIILOR IONIZANTE

Efectul radiaţiilor asupra organismului este rezultatul absorbţiei energiei fizice transportată de fasciculele de radiaţii. In urma absorbţiei acestei energii, survin modificări în structura atomilor, cu consecinţe asupra proprietăţilor moleculelor; dacă aceste modificări nu sînt reversibile, se produc alterări la nivel celular, tisular şi al organismului în întregime.

1. Efectele la nivel atomic şi molecular

Absorbţia energiei radiaţilor are loc, la trecerea prin materia (materie vie sau nevie), prin două procese primare : excitare şi ionizare.

Excitarea este procesul prin care, în cadrul unui atom, unii electroni pot trece, în urma transferului de energie, de pe o orbită pe alta, mai bogată în energie, fără a părăsi totuşi atomul. Ca urmare, atomul imagazinează o energie superioară aceleia poşedată în stare fundamentală şi are tendinţa să revină la aceasta.

Ionizarea este procesul prin care unii electroni capătă suficientă energie pentru a fi expulzaţi de pe orbite, cu formare de ioni pozitivi şi electroni.

Ionizarea poate fi directă şi indirectă.

Ionizarea directă are loc în cazul radiaţiilor corpusculare cu sarcină electrică. Au loc ciocniri (interacţiuni primare) ale particulelor incidente cu electronii materiei străbătute, avînd ca rezultat îndepărtarea electronilor de pe orbite ; aceşti electroni, denumiţi delta, sînt încărcaţi cu energie şi ca atare pot provoca la rîndul lor, ionizări sau excitări ale altor atomi, realizînd o interacţiune secundară.

Ionizarea indirectă are loc în cazul radiaţiilor electromagnetice şi a neutronilor.

Radiaţiile electromagnetice îşi cedează energia prin trei procese :

- efectul fotoelectric se produce atunci cînd fotonul incident

interacţionează cu electroni puternic legaţi în atom. Fotomul dispare, cedînd întreaga sa energie electronului ciocnit, pe care-l expulzează sub formă de fotoelectron (fig.14-a). Efectul fotoelectric are loc pentru energii mici (sub 2oo KeV) ale radiaţiei incidente;

- efectul Compton se produce atunci cînd fotonul incident interacţionează cu electroni liberi sau slab legaţi în atom (de pe ultima orbită). Fotonul cedează parţial energia sa electronului ciocnit, care este eliminat ca electron Compton. Atît fotonul incident, cît şi electronul ciocnit sînt deviati de la traiectoriile lor iniţiale (fig.14-b). Efectul Compton are loc la energii medii (peste 2oo KeV) ale radiaţiei incidente;

- formarea de perechi electron-pozitron se produce atunci cînd fotonul incident, trecînd prin vecinătatea nucleului, interacţionează cu cîmpul electric din jurul acestuia. Rezultă un electron şi un pozitron, iar fotonul îşi pierde întrega sa energie, dispărînd (fig.14-c). Formarea de perechi are loc la energii mari (peste 1,o22 MeV) ale radiaţiei incidente.

In toate trei cazurile, din interacţiunea primară rezultă electroni, care fiind încărcaţi cu energia (totală sau parţială) radiaţiei incidente, pot ciocni alţi electroni (interacţiune secundară).

Neutronii se deosebesc de radiaţiile corpusculare (deoarece nu au sarcină electrică) şi de radiaţiile electromagnetice (deoarece au masă); de aceea, modul lor de interacţiune primară diferă de modul celorlalte radiaţii ionizante.

Neutronii au masă apropiată de a protonului, deci mult mai mare decît a electronului şi în consecintă nu vor putea interacţiona cu aceştia. In schimb, interacţionează cu nucleele, pentrucă neavînd sarcină electrică nu există o barieră de potenţial electric în drum spre nucleu.

Interacţiunile neutronilor cu nucleele sînt :

- elastice, în cazul neutronilor rapizi, cu energie mare, cînd se expulzează protoni sau fragmente de nuclee grele;
- neelastice, în cazul neutronilor lenţi (termici) cu energie mică, cînd neutronul comunică nucleului o parte din energia sa

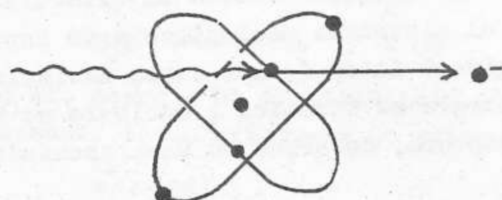


fig.14-a - Efect fotoelectric

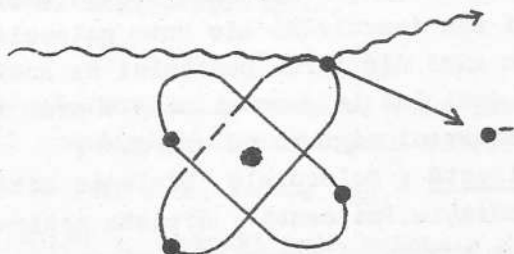


fig.14-b - Efect Compton

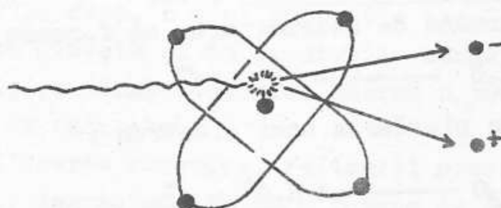


fig.14-c - Formare de perechi electron-pozitron

cinetică sub formă de energie de excitare ; nucleul devine excitat, iar neutronul își modifică viteza și direcția de mișcare. Un caz particular al ciocnirii neelastice este captura nucleară, cînd neutronul incident intră în structura nucleului ciocnit, cedîndu-i complet energia sa cinetică ; nucleele de hidrogen realizează obișnuit captura, deoarece au masa asemănătoare cu a neutronului.

In substanța vie radiațiile pot leza moleculele în două moduri:

- prin acțiune directă (la „țintă") : în urma ionizării se eliberează o cantitate de energie, suficientă pentru a produce transformări, denaturări sau inactivări ale unor molecule biologice active pe o regiune mică din jurul punctului de acțiune, numit țintă. Lezarea are deci loc la punctul unde a avut loc ionizarea inițială, fără a interveni migrare de energie ;
- prin acțiune indirectă : moleculele biologic active nu sînt lezate direct de radiația incidentă ; aceasta acționează asupra altor molecule, care absorbind energia se disociază, producînd radicali liberi. La rîndul lor, aceștia transferă energia moleculei biologic active. Radicali reactivi rezultă în special din radioliza apei, care constituie mediul celular.

Din radioliza apei rezultă :

- radicali, ioni, particule încărcate, prin:
  - excitare, urmată de dezexcitare, cu formare de radicali:



$$H_2O \longrightarrow H^{\bullet} + OH^{-}$$

  - ionizare, cu pierderea unui electron :



$$H_2O \longrightarrow H_2O^{+} + e^{-}$$

Molecula de apă care a pierdut electronul (H_2O^+) se descompune mai departe în :



$$H_2O^{+} \longrightarrow H^{+} + OH^{\bullet}$$

iar electronul (e^-), fie că reacționează cu o nouă moleculă de apă, rezultînd o moleculă de apă cu un electron în plus, care se disociază în $H^{\bullet}$ și OH^-:



$$H_2O + e^- \longrightarrow H_2O^-$$



$$H_2O^- \longrightarrow H^\bullet + OH^-$$

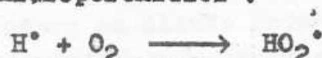
fie că pierzînd din energia sa inițială prin ciocnire cu alți atomi, se hidratează, înconjurîndu-se de molecule de apă :



$$e^- (aq)$$

Dacă în mediu se găsesc, pe lîngă apă, și oxigen și substanțe organice (cazul obișnuit în mediile biologice) atunci rezultă și :

- radicali hidroperoxidici :



$$H^\bullet + O_2 \longrightarrow HO_2^\bullet$$

- radicali organici peroxidici (din interacțiunea dintre O_2 și radicalii organici $R^\bullet$ (formați prin iradiere):



$$R^\bullet + O_2 \longrightarrow RO_2^\bullet$$

- <u>produși moleculari</u> : apăruți prin unirea a doi radicali:



$$H^\bullet + H^\bullet \longrightarrow H_2$$



$$OH^\bullet + OH^\bullet \longrightarrow H_2O_2, \text{ etc.}$$

In final, prin radioliză se formează produși radicalici și moleculari reducători ($H^\bullet$, H_2, e^-aq) sau oxidanți (OH^-, H_2O_2, $HO_2^\bullet$). De fapt, o mică proporție (10^{-10} g.mol.) de radicali liberi se găsește și în țesuturile normale (neiradiate); prin iradiere, pe lîngă creșterea enormă a numărului lor, apar și noi forme de radicali.

Fiind foarte reactivi, radicalii reacționează cu moleculele organice, degradîndu-le prin rupere de duble legături, decarboxilare, dezaminare, etc. Este stadiul modificărilor chimice ale efectului radiațiilor.

Din iradierea moleculelor biologice active deshidratate (enzime, acizi nucleici) rezultă radicali tot atît de reactivi ca și cei proveniți din radioliza apei. In ambele cazuri, în acțiunea indirectă are loc un transfer de energie între molecule biologic active și mediul ambiant. Ca urmare a producerii radicalilor, toate moleculele organice pot fi alterate, pierzîndu-și

proprietățile biologice.

Cele două mecanisme - prin acțiune "la țintă" și indirectă - nu pot fi delimitate în organismele vii ; în raport cu structura sau funcția lezată, predomină unul sau celălalt dintre mecanisme.

S-a constatat că intensitatea efectului biologic nu este în funcție de numărul moleculelor lezate, deoarece o doză de 4oo rad, mortală pentru 5o% din persoanele expuse, nu afectează decît 1 atom din 1o milioane de atomi. S-a dedus deci că efectul biologic se datorește afectării unei componente deosebit de importantă pentru celule, prin pierderea căreia se produc dereglări metabolice. Astfel s-a ajuns la studierea modificărilor suferite de diferiți compuși, micro-și macromoleculari, sub influența iradierii.

Lezarea compușilor micromoleculari (aminoacizi, steroli, vitamine, compuși sulfhidrilici) nu ar avea efecte importante, pentru că numai o cantitate infimă din totalitatea lor ar suferi acțiunea radiațiilor.

Dintre compușii macromoleculari s-au studiat enzimele, proteinele, acizii nucleici. Lezarea unor enzime și proteine nu ar antrena efecte ireparabile, căci nu pot fi distruse concomitent toate moleculele aceluiași tip de enzimă sau proteină dintr-o celulă; în plus, chiar în cazul distrugerii masive, rămîne, încă posibilitatea refacerii prin sinteză a cantității distruse.

Se știe că ADN, ca suport al genei, dirijează formarea ARN, care la rîndul său, dirijează și determină sinteza proteinelor și enzimelor. Prin urmare, distrugerea sau tulburarea sintezei moleculei de ADN antrenează o leziune genetică, iar lezarea moleculei de ARN poate duce la oprirea sintezei proteice sau enzimatice și deci la moartea celulară.

In afară de acizii nucleici, un sediu important de lezare este constituit de membranele celulare fosfolipidice ; una din funcțiile lor este să separe enzimele de unele substrate. Prin ionizare se alterează însă permeabilitatea selectivă a membranei, astfel încît enzimele iau contact cu substratele, producîndu-se

o dereglare metabolică.

De fapt, dacă primul proces (ionizarea şi excitarea) este destul de complet cunoscut, în schimb procesele ulterioare (producerea leziunii primare şi repararea acesteia, sau din contra, agravarea ei) sînt insuficient elucidate.

Prin refacere (reparare) se înţelege proprietatea materiei vii de a-şi reconstitui starea iniţială după modificările suferite în urma absorbţiei de radiaţii ionizante. Pentru supravieţuire nu are importanţă repararea moleculelor prezente în număr mare în organism, căci acestea sînt înlocuite prin resinteză. Repararea ţinteşte în special materialul genetic, purtător al informaţiei.

Agravarea reprezintă modificările în lanţ care au loc odată leziunea primară instalată şi variază de la modificări minore pînă la modificări profunde, ducînd la moartea celulară şi chiar a organismului.

2. Efectele la nivel celular

Modificările chimice ale moleculelor biologic esenţiale afectează echilibrul celular, determinînd alterări funcţionale şi morfologice ale celulei, care pot conduce la leziuni biologic decelabile.

La nivelul celulei iradiate se observă, în funcţie de doză:

- modificări funcţionale (la doze mici), reversibile, afectînd creşterea, metabolismul, motilitatea, permeabilitatea, funcţia de reproducere, etc.;
- modificări morfologice (la doze mari), ireversibile : picnoza nucleului, lezarea mitocondriilor, vacuolizare şi în final necroză celulară.

Radiosensibilitatea celulelor organismului este proporţională cu activitatea lor mitotică : sensibilitatea cea mai marcată o au celulele sistemului reticuloendotelial, celulele tractului gastrointestinal şi celulele gonadice.

3. Efectele la nivel tisular

Efectele radiaţiilor asupra unui ţesut depinde de modificările produse la nivelul celulelor care-l constituie.

Lezarea şi chiar moartea unui mare număr de celule pot fi compensate de restul celulelor din ţesut; de asemenea, alterări nedecelabile în celulele componente pot fi evidenţiate prin modificări ale ţesutului.

Efectele radiaţiilor depind - pentru o doză de radiaţie egală- de caracteristicele ţesutului: activitate,metabolică,ritm de diviziune celulară, grad de diferenţiere (tab.96), însă intensitatea modificărilor şi caracterul lor (trecător sau permanent) depind de doză.

tab.96 Sensibilitatea ţesuturilor la radiaţii (după Lorenz)

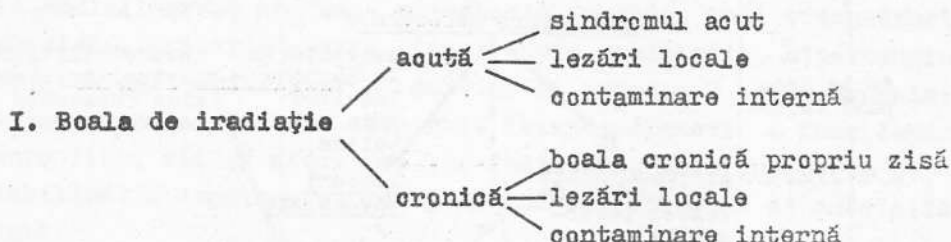
după modificările morfologice	după modificările funcţionale
ţesut limfatic; limfocite	sistem neurovegetativ,trunchi cerebral;
măduvă hematoformatoare	restul SNC:suprarenale,tiroidă
ţesuturi epiteliale	ţesut limfatic
celule endoteliale	măduvă hematoformatoare
celulele ţesutului conjunctiv	epiteliul intestinal
celulele tubulare renale	perete capilar
osteoblaşti	gonade
celule nervoase	făt
nerv periferic	ficat;sist.reticulo-endotelial;
muşchi	mucoase; glande salivare
	bulb pilos
	zone de creştere osoasă
	cristalin
	glande sudoripare şi sebacee
	epiderm
	seroase; celule alveolare
	ţesut conjunctiv
	nerv periferic
	cartilaj
	os adult
	muşchi

EFECTELE RADIATIILOR LA NIVELUL ORGANISMULUI

Efectele nocive ale iradierii generale au fost descrise după bombardamentele de la Hiroşima şi Nagasaki, după unele accidente de la reactorii atomici, ca şi după iradierea în scop terapeutic.

La nivelul organismului se disting :

A. Efecte somatice: alterări ale funcţiilor organice, şi anume:



II. Efecte tardive
- efectul carcinogen
- scurtarea duratei de viaţă
- scăderea fertilităţii

B. Efecte genetice: produse de mutaţii rezultate prin alterarea formaţiilor care transmit informaţia genică la descendenţi.

Efectele sînt diferite în funcţie de :
- doza absorbită
- distribuţia dozei în timp (expunere lungă sau scurtă)
- distribuţia dozei în spaţiu (iradiere totală sau parţială)
- calitatea radiaţiei (tipul şi energia, iradiere externă sau internă (fig.15).

Boala acută de iradiaţie

Apare la expunerea intensă a întregului organism sau a porţiuni din corp la doze mari de radiatii ionizante.

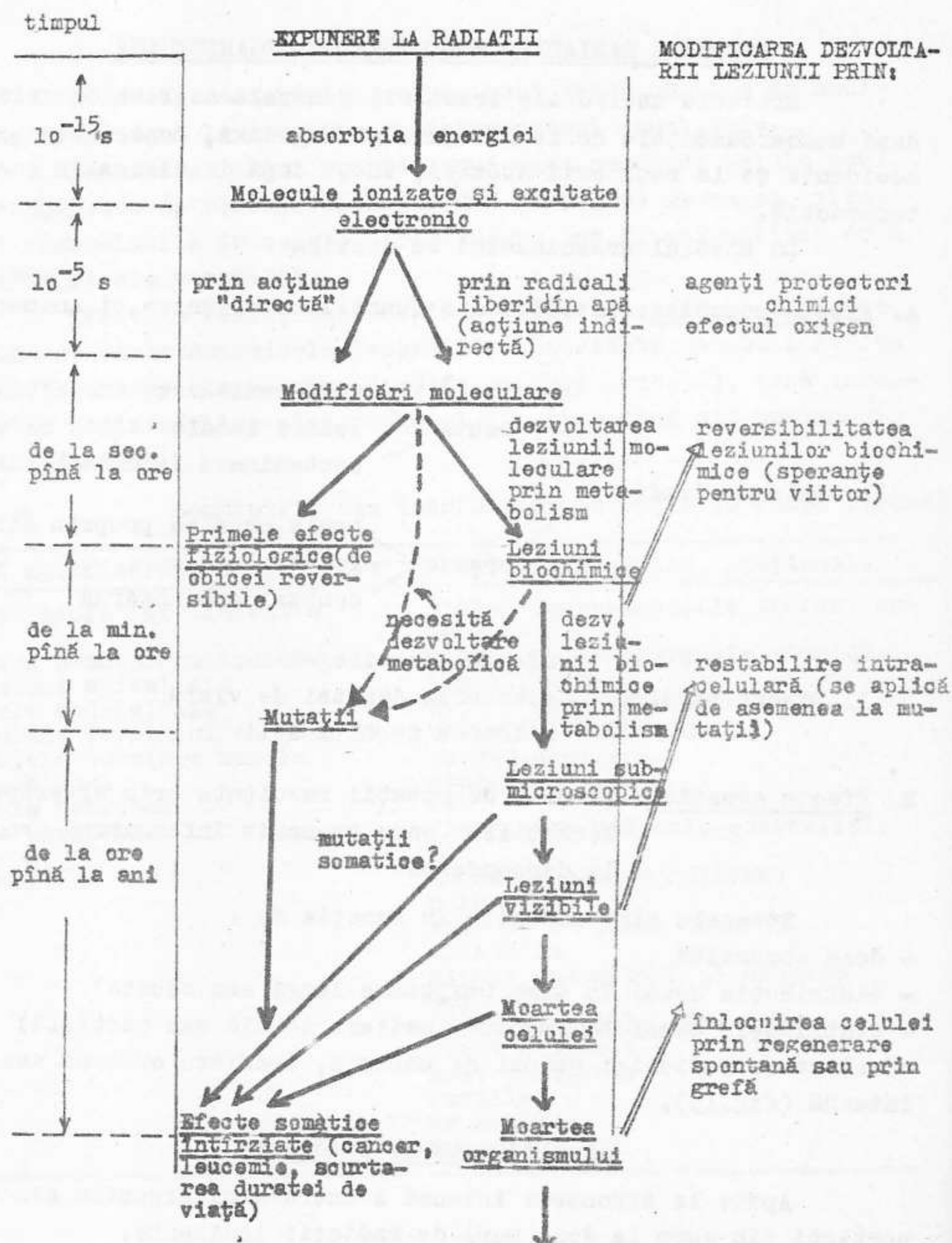


Fig. 15 - Secvenţa efectelor care au loc de la absorbţia energiei pînă la moarte (după Bacq şi Alexander, 1966).

1. <u>Sindromul acut de iradiație</u> (prin expunerea întregului organism)

După intensitatea radiației se disting 3 forme principale: cerebrală, intestinală și hematopoietică, fiecare evoluînd în general în trei faze : faza prodromală, de latență și de stare.

<u>Forma cerebrală</u> apare la doze mai mici de 25oo rad. Faza prodromală survine imediat după primirea dozei, cu greață, vărsături, amețeli, cefalee și se continuă, după 1-3 ore de latență, cu faza de stare. Au loc manifestări caracteristice lezării sistemului nervos central; somnolență, apatie, apoi tremurături, convulsie, agitație ; concomitent apare tahicardia, hipertensiunea și hipertermia. Moartea survine în primele 2 zile. Mecanismul acestor manifestări este atît lezarea directă a funcționării neuronilor, cît și afectarea lor indirectă, prin creșterea permeabilității capilare și edem, ducînd la meningită și encefalită acută.

<u>Forma intestinală</u> apare la doze de 25oo-5oo rad. Faza prodromală survine la cîteva ore de la iradiere, cu aceleași manifestări ca la forma cerebrală, după care urmează perioada de latență (cîteva zile), cînd are loc lezarea gravă (pînă la denudare) a epiteliului intestinal, ca și a măduvei hematopoietice. In perioada de stare apar manifestările clinice ale acestor lezări : vărsături, diaree, anorexie ; deshidratarea masivă cu dezechilibru hidroelectrolitic și posibilitatea invaziei microbiene, ca și a colapsului, duc la moarte în 1o-15 zile de la iradiere.

<u>Forma hematopoietică</u> apare la doze de 5oo-1oo rad. Faza prodromală, cu simptome ușoare, se continuă cu faza de latență (max.3 săptămîni) în care au loc procesele de lezare hematopoietică. In faza de stare, acestea se manifestă prin febră, astenie, cefalee, hemoragii, infecții laringiene.

In tab.97 sînt redate caracteristicele celor trei forme ale sindromului acut de iradiație.

In practică, există deseori forme intermediare între forma intestinală și forma hematopoietică.

Sub 1oo rad, simptomele clinice sînt neînsemnate sau lipsesc, boala manifestîndu-se doar prin modificarea unorconstante hematologice. Deosebit de sensibile sînt gonadele : sterilitatea temporară apare la 1oo-2oo rad la bărbaţi şi 3oo rad la femei, iar sterilitatea definitivă se produce la 4oo-6oo rad la bărbaţi şi 8oo rad la femei.

tab.97. Caracteristicele formelor sindromului acut de iradiaţie (după Gerstner, modificat de Pillat)

caracteristici	sindrom acut de iradiaţie		
	forma cerebrală	f.intestinală	f.hematopoietică
organ determinant	sistem nervos central	intestin subţire	măduvă osoasă
doză prag (rad)	2ooo	5oo	1oo
fază de latenţă	1/2-3 ore	3-5 zile	3 săptămîni
semne şi simptome caracteristice	letargie, ataxie,convulsii	diaree,febră, dezechilibru hidroelectrolitic	leucopenie,purpură hemoragică,infecţii
substrat anatomo-patologic	reacţii inflamatorii în SNC, edem cerebral	denudarea mucoasei intest.	atrofia măduvei osoase
momentul mortii	în 2 zile	în 2 săptămîni	în 2 luni
cauza morţii	stop respirator	colaps circulator	hemoragie, infecţii
prognostic	disperat	defavorabil	bun

2. Lezări locale (acute)

In urma iradierii acute localizate se observă:
- manifestări cutanate, putînd evolua de la eritem la edem, pigmentare, epilare, vezicule, ulceraţii, consecinţe a lezării celulelor epiteliale, vaselor sanguine şi ţesutului conjunctiv;
- cataracta este rezultatul iradierii acute a cristalinului; tipul de cataractă este diferit de cel produs spontan sau de alte noxe, şi se aseamănă doar cu cataractą dată de radiaţii infraroşii şi de curenţi de înaltă frecvenţă.

3. Contaminarea internă acută

Deşi este posibilă teoretic, totuşi în practică nu se descrie boala acută de iradiaţie internă.

Boala cronică de iradiaţie

Apare după expunere prelungită la doze de radiaţii inferioare celor necesare pentru provocarea bolii acute, dar superioare dozelor maxime permise.

1. Boala cronică de iradiaţie

Prin expunerea întregului organism la radiaţii ionizante se constată, după 8-1o ani, manifestări rezultate din afectarea, directă şi indirectă, a SNC şi a organelor hematopoietice.
- manifestări generale: constau dintr-un sindrom astenic nespecific (cefalee, anorexie, oboseală, scăderea capacităţii de muncă);
- manifestări hematologice, sînt consecinţa depresiunii ţesutului hepatopoietic, mergînd de la leucopenie cu neutropenie, pînă la hemopatii grave (anemie aplastică, leucoză, trombocitopenie), care însă sînt rare în prezent.

2. Lezări locale (cronice)

Se manifestă prin :
- radiodermită cronică localizată de obicei la mîini, debutează cu eritem slab, urmat de descuamare, parestezii, alterarea crestelor papilare (modificarea amprentelor digitale), epilare, unghii casante. Leziunile progresează chiar dacă expunerea încetează. In prezent se întîlnesc, în special formele uşoare şi medii, la radiologi;
- cancer cutanat : apare pe fondul radiodermitei cronice avansate şi a constituit cauza majorităţii deceselor în boala cronică de iradiaţie. Actualmente numărul cazurilor de cancere cutanate prin expunere la radiaţii este în descreştere.

3. Contaminarea internă cronică

Contaminarea internă cronică sau boala de iradiaţie in-

ternă survine datorită radionuclizilor fixați în țesuturile organismului. Ea este deosebit de periculoasă, din următoarele motive :

- radionuclizii iradiază continuu țesuturile pînă la inactivarea (prin dezintegrare) sau eliminarea lor (prin procese metabolice), procese uneori foarte lente ;
- cantități foarte mici din unii radionuclizi pot produce efecte nocive importante ;
- afecțiunea este insidioasă, putînd trece zeci de ani pînă la apariția manifestărilor clinice ;
- depistarea contaminării, ca și profilaxia, sînt dificile.

Pătrunderea radionuclizilor în organism se face prin inhalare, ingestie sau transcutanat.

După trecerea lor în circulatie sînt distribuiți în toate țesuturile sau sînt fixați în unele țesuturi (organe); acestea reprezintă organul critic pentru un anumit radionuclid, adică organul care suferă cea mai profundă lezare sau în care se concentrează cea mai mare cantitate de radionuclid.

Se cunosc, din primul deceniu al secolului nostru, cazuri de contaminare internă profesională cu radiu, mezotoriu și radiotoriu, la prepararea vopselelor autoluminiscente și la pictarea cu acestea a cadranelor de ceas. După cîțiva ani de la expunere s-a constatat necroză osoasă, în special la nivelul mandibulei.

Efecte tardive

Sînt leziunile produse de radiațiile ionizante instalate după un timp îndelungat de la iradiere. In general, efectele tardive nu sînt caracteristice pentru radiații, ele putînd apărea și în urma a numeroase alte noxe.

Efectul cancerigen. Se cunosc următoarele forme de cancer, consecințe a radiațiilor ionizante:

- cancerul pulmonar, la minerii din minele de uraniu (Ioachimov, Schneeberg, Colorado), atribuit în trecut impurităților de arsen etc., este considerat astăzi a fi datorit radonului și descendenților săi.

- leucemia a fost constatată la medicii radiologi si alte persoane expuse profesional, la bolnavii iradiați în scop terapeutic, la supraviețuitorii bombardamentelor atomice;
- cancerul cutanat survine adesea prin malignizarea radiodermitei radiologice;
- osteosarcomul mandibulei, observat la muncitoarele folosite la pictarea cadranelor autoluminiscente ;
- alte tipuri de tumori descrise la bolnavii care au primit săruri de toriu sau torotrast (substanță de contrast radiologică).

Scurtarea duratei medii de viață. După unele statistici pentru fiecare rad de iradiere cronică, durata vieții se reduce cu 5-1o zile, fapt atribuit creșterii mutațiilor spontane care duc la o îmbătrînire precoce. Același proces s-a pus în evidență și în cazul iradierii acute la doze peste 1oo rad.

Scăderea fertilității. Doze mici (1o-3o rad) pot modifica fertilitatea; doze mai mari pot induce sterilitate temporară sau definitivă.

Efecte genetice

Efectele genetice sînt prezente la generațiile viitoare, deși modificările responsabile de apariția lor se petrec în gonadele persoanelor expuse. In funcție de stadiul gestației în momentul iradierii se observă :
- avorturi spontane ;
- decese îndată după naștere;
- decese în primii ani de viață, datorită modificărilor morfologice (malformatii congenitale) sau funcționale ;
- modificarea raportului normal între sexul descendenților și anume creșterea numărului de băieți provenind din părinți la care tatăl a fost iradiat,(datorită lezării cromozomilor sexuali ai celulelor germinale).

Pot surveni de asemenea efecte nocive, care nu sînt aparente la prima generație, ci doar la generațiile următoare.

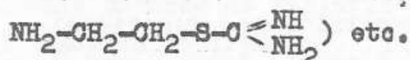
RADIOPROTECTIA

In funcţie de mijloacele folosite, protecţia împotriva radiaţiilor poate fi : fizică, chimică, biochimică sau biologică.

1. Protecţia fizică cuprinde măsurile menite să reducă doza de iradiere la valorile permise. Ea se realizează prin :
a) Micşorarea distanţei dintre sursă şi obiectul iradiat, prin folosirea sistemelor de telemanipulare.
b) Reducerea timpului de expunere la iradiere, prin pregătirea din timp a unor operaţii preliminare, astfel încît lucrul în spaţiul iradiat să dureze cît mai puţin posibil.
c) Ecranarea serveşte la absorbirea surplusului de radiaţii. Materialul folosit variază cu natura radiaţiei: pentru radiaţiile X şi gama: plumbul, apoi fonta, oţelul, mercurul, betonul greu; pentru neutroni, parafina; pentru radiaţiile beta, masele plastice,etc. Se numeşte "strat de înjumătăţire", grosimea din aceste materiale care reduce la 1/2 radiaţia incidentă.

De fapt, în practică se utilizează combinarea judicioasă a celor trei mijloace de protecţie fizică.

2. Protecţia chimică : prin administrare, cu puţin înainte de iradiere, a unor substanţe chimice, se atenuiază efectul nociv al radiaţiilor. Substanţele radioprotectoare pot fi grupate astfel:
a) Compuşi cu sulf: cisteina, cisteamina, glutationul, ditiocarbamati, tioureea, AET (S-2-amino-etil-izotiuroniu:



$$NH_2-CH_2-CH_2-S-C{\lt}^{NH}_{NH_2}$$) etc.

Se consideră că la baza acţiunii lor radioprotectoare ar sta unul din următoarele mecanisme :

- captarea radicalilor liberi : se ştie că radiolezarea se datoreşte în principal interacţiunii între componentele celulare şi radicalii liberi. Aceştia rezultă, fie în urma acţiunii directe a radiaţiilor asupra unor componenţi macromoleculari (acizi nucleici, enzime), fie din radioliza apei.

In cazul acţiunii directe, o macromoleculă interacţionea-

ză cu o cuantă de energie, devenind radical liber :



$$AH + h\nu \longrightarrow A\cdot + H^{+}$$

In lipsa substanței protectoare, radicalul liber format poate (în absența oxigenului) reacționa cu un radical identic :



$$A\cdot + A\cdot \longrightarrow A\text{-}A$$

sau (în prezența oxigenului) poate forma un radical liber peroxidic :



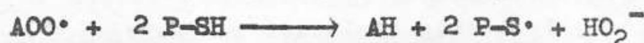
$$A\cdot + O_2 \longrightarrow AOO\cdot$$

La adausul substanței radioprotectoare P-SH, se împiedică formarea radicalului liber peroxidic :



$$A\cdot + P\text{-}SH \longrightarrow AH + P\text{-}S\cdot$$

sau se anihilează radicalul peroxidic deja format :



$$AOO\cdot + 2\ P\text{-}SH \longrightarrow AH + 2\ P\text{-}S\cdot + HO_2^{-}$$



$$AOO\cdot + 2\ P\text{-}SH \longrightarrow AO_2H + P\text{-}S\cdot$$

In mod similar reacționează substabtele radioprotectoare P-SH și cu radicalii liberi proveniți din radioliza apei.

- formarea disulfurilor mixte între grupele SH libere ale componenților tisulari (proteine, enzime) și substanțele radioprotectoare P-SH, asigură o protecție a zonelor radiosensibile împotriva :

- acțiunii directe a radiațiilor, cînd în urma absorbției de energie, este expulzat un electron și molecula cu legătură disulfidică este ionizată ; în această moleculă ionizată, un electron din legătura disulfidică migrează pînă la locul leziunii chimice, refăcînd molecula și totodată rupînd legătura disulfidică ;

- acțiunii indirecte a radiațiilor, cînd legătura disulfidică este atacată de radicalii liberi rezultați din radioliza apei, un atom de sulf este oxidat (la grupare sulfidică sau sulfonică), iar celălalt este redus (la SH), refăcîndu-se o jumătate din componenta tisulară.

b) Compuşi cu acţiune farmacologică: hormoni, inhibitori enzimatici (KCN),CO), stimulanţi sau depresanţi al SNC; precum şi:
c) Metaboliţii normali : (fructoză, acid piruvic, etc.) şi substanţe inerte sînt eficiente în special în administrare concomitentă cu compuşii cu sulf.

3. Protecţia biochimică încearcă să remedieze deficienţa protecţiei chimice, ineficientă în cazul iradierii accidentale, pentru că substanţele protectoare trebuie administrate înaintea iradierii.

In cadrul protecţiei biochimice s-a încercat administrarea macromoleculelor biologice (extracte tisulare, omogenate de organe) imediat după iradiere. Se consideră că efectul lor favorabil asupra refacerii tisulare se datoreşte conţinutului în ADN; acesta ar acţiona prin inserarea unor fragmente polinucleotidice proprii în ADN lezat al celulei iradiate, refăcîndu-i astfel capacitatea informativă.

4. Protecţia biologică se realizează prin folosirea celulelor viabile (citoprotecţie) în special a transplantelor medulare, administrate după iradiere, care contribuie la refacerea funcţiei hemocitopoietice.

DETECTIA SI MASURAREA RADIATIILOR IONIZANTE

Aceste operaţii sînt necesare pentru luarea măsurilor de protecţie împotriva radiatiilor ionizante, în următoarele împrejurări :
- controlul persoanelor expuse profesional la radiaţii (dozimetria individuală);
- controlul locului de muncă unde se manipulează surse de radiaţii (debitmetria cîmpurilor de radiatii);
- controlul contaminării mediului (aer, apă, sol), a suprafeţelor, (pereţi, mobilier), a îmbrăcămintee, tegumentelor, etc.;
- controlul contaminării interne.

Detecţia şi măsurarea radiaţiilor ionizante se realizează cu detectori de radiaţii. Funcţionarea lor constă în transformarea

energiei pe care o transferă radiațiile în alt tip de energie, electrică (plus de curent) sau optică (înegrire a filmului); aceste energii sînt exprimate fie calitativ (detecția radiațiilor), fie cantitativ (măsurarea dozelor și activităților).

Detectorii de radiații se clasifică în :

- dozimetre: aparate care măsoară direct doza totală de radiatii absorbite de persoana expusă într-un anumit interval de timp;
- debitmetre: aparate care măsoară intensitatea fluxului de radiații pe unitate de timp (de ex. oră), deci doză-debit; pentru a calcula doza totală primită, se va înmulți doza-debit cu timpul de expunere.

Principalele instrumente folosite se bazează fie pe proprietatea radiațiilor de a produce ionizarea aerului, fie pe scintilație sau pe impresionarea plăcii fotografice.

1. Camera de ionizare poate indica atît doza primită pe o anumită perioadă de timp, cît și doza-debit. Ea este folosită pentru determinarea expunerii la surse externe de radiații beta, gama și X, ca și a contaminării alfa. In practică, camera de ionizare servește sub formă de stilodozimetre, la supravegherea dozimetrică a persoanelor expuse profesional.

2. Contorul Geiger- Müller este folosit în special la detectarea radiației; măsurarea dozei-debit este posibilă numai în prezența unui singur fel de radiație, nu și pentru radiațiile mixte.

3. Contorul de scintilatie permite, pe lîngă detectare, și identificarea radionuclizilor în funcție de energia cuantelor gama emise.

4. Fotodozimetrele se compun din filme fotografice conținute în casete ; radiațiile ionizante acționează asupra halogenurii de argint din emulsia fotografică, ca și radiațiile spectrului vizibil. Deoarece există o corelație între doza de radiații și efectul de înegrire a filmului, se poate deduce doza primită de purtătorul casetei foto-dozimetrice.

Măsurarea fotografică a radiațiilor servește și sub formă de autoradiografie și autohistoradiografie la detecția macro-

şi microscopică a distribuţiei radionuclizilor.

Pentru controlul persoanelor expuse profesional se utilizează camera de ionizare (stilodozimetre) si fotodozimetre, ca şi dozarea în produse biologice a radionuclizilor incorporaţi.

Pentru controlul încăperilor de lucru se folosesc camere de ionizare sau contoare Geiger-Müller.

Pentru controlul contaminării externe (mediu, suprafeţe) se fac determinări orientative (detecţie), apoi se trece la măsurători; înaintea acestora sînt necesare unele operaţii preliminare şi anume :

- contaminarea aerului: se aspiră un volum de aer prin filtru, alonjă sau impinger şi se aduce proba în faţa deterţorului unei instalaţii radiometrice, care-i măsoară activitatea. Există şi sisteme automate de prelevare continuă, înregistrare a rezultatelor şi declanşarea unui sistem de alarmă în cazul depăşirii concentraţiilor maxime permise ;
- contaminarea apei :se evaporă o cantitate de apă,se precipită radionuclizii şi se reţin pe răşini schimbătoare de ioni; apoi se măsoară la o instalaţie radiometrică ;
- contaminarea suprafeţelor: se detectează suprafeţele contaminate, apoi se fac frotiuri sau se recoltează, cu ajutorul unui solvent, probe de pe o suprafaţă măsurată.

Controlul contaminării interne se realizează prin :

- metode directe, cu un contor de scintilaţie pentru întregul organism cînd se determină si radionuclizii prezenţi;
- metode indirecte, prin determinarea radionuclizilor eliminaţi în aerul expirat, excretaţi prin urină sau fecale, sau existenţi în sînge, oase, etc.

APRECIEREA REZULTATELOR

Interpretarea rezultatelor se face în funcţie de doza maximă admisă (DMA) şi de concentraţie maximă admisă (CMA).

1. Doza maximă admisă se referă la doza biologică de iradiere pe care o poate primi continuu un adult normal, fără ca aceasta să determine un efect nociv în tot timpul vieţii. Se ex-

primă în rem.

Doza maximă admisă diferă după felul expunerii; profesională, neprofesională și expunerea persoanelor din populație.

In cazul expunerii profesionale, DMA nu trebuie să depășească 3 rem/trimestru, pentru gonade, organe hematopoietice, cristalin (organele cele mai radiosensibile), ca și pentru întregul organism; pentru celelalte organe, DMA nu va depăsi valorile înscrise în tab.98.

In cazul expunerii neprofesionale (persoane care lucrează temporar sau trec prin zone cu expunere la radiații ionizante sau contaminări radioactive) ca și a persoanelor din populație care locuiesc în vecinătatea zonelor populate, DMA nu va depăși valorile înscrise în tab.99. Ele sînt mai mici decît valorile din expunerea profesională, întrucît interesează un număr mare de persoane si expunerea este necontrolabilă.

tab.98. Doze maxime admise pentru personalul expus profesional

Nr. crt.	organul	DMA (rem) pe trim.	pe an
1.	orice organ considerat în mod izolat (cu excepția gonadelor, organelor hematopoietice, oaselor, tiroidei și pielei)	4,o	15
2.	oase, tiroidă, pielea întregului organism (cu excepția pielii mîinilor, antebrațelor si gleznelor)	7,5	3o
3.	mîini, antebrațe, picioare și glezne	2o,o	75

2. Concentrația maximă admisă (CMA) se referă la concentrația limită permisă a unor substanțe radioactive într-un mediu dat (aer, apă, sol, vegetație, suprafețe de lucru, etc.) care nu constituie un pericol pentru organism. Se exprimă în Curie pe unitatea de volum, greutate sau suprafață (Ci/l, Ci/g, Ci/mp).

tab.99. Doze maxime pentru persoane expuse neprofesional sau persoane din populaţie

Nr. crt.	organul	DMA/rem/an	
		pers.exp. neprof.	pers.populaţie
1.	întregul organism, gonade, organe hematopoietice	1,5	o,5
2.	orice organ considerat izolat (cu excepţia gonadelor, organelor hematopoietice, oaselor, tiroidei si pielii)	5,o	1,5
3.	oase, tiroidă, pielea întregului organism (cu exceptia pielii mîinilor, antebraţelor, picioarelor şi gleznelor)	9,o	3,o
4.	mîini, antebraţe, picioare şi glezne	23,o	7,5

—oooOooo—

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Albert A. : Selective toxicity, Methuen Co Lt. London,1968
2. Armand J.et al: Répartition tissulaire de la chloroquine chez l'homme après intoxication mortelle. Méd.lég.et domm.corp., 1971, 4, 19.
3. Bacq Z.M., et al:Pharmacodynamie biochimique. Paris, Masson, 1961.
4. Bajenov S.V.: Toxicologia veterinară (trad.l.rusă),București, Ed.Agrosilvică, 1954.
5. Baloescu C., Sterescu M.: Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor.București Ed. Med.1975.
6. Banciu D., Oardă M.: Intoxicațiile acute, București. Ed. Medicală, 1964.
7. Barhad B., Pallade S., Muică N.: Intoxicațiile cu pesticide, București, Ed.Med.,197o.
8. Bentz H.: Nutztiervergiftungen, Jena, G.Fischer, 1969
9. Bergmeyer H.U.: Methods of enzymatic analysis (ed.2).Academic Press, New York, 1965.
10. Büchner M., Nowack A., Dietze I. : Leitfaden der toxikologisch-chemischen Analyse. Dresden, Th.Steinkopff, 1968.
11. Cadariu Gh., Barhad B., Gavrilescu N. : Igiena Muncii, București, Ed.Medicală, 1967.
12. Castagnou R., Guyotjeannin Gh. : Traité de biologie appliquée Paris, Maloine, 1969.
13. Chambon P.: Les additifs aux aliments. Prod.probl.pharm, 1969, 24, 2.
14. Cheymol J. : Acéthylcholine, cholinergiques et anticholinergiques, Prod.probl.pharm., 1969, 24, 1.

15. Cioránescu Ec.: Medicamente de sinteză, Bucureşti, ed. tehnică, 1966.

16. Clarke E.G., Clarke M.: Garners Veterinär medizinische Toxicologie. Jena, G.Fischer, 1968.

17. Clarke E.C.B., Berk J.: Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post mortem material, London, the Pharmaceutical Press, 1971.

18. Constantinescu T.: Contribuţii privind separarea, identificarea şi determinarea nicotinei şi altor alcaloizi beta-piridiniei din tutun, fum şi alte materiale. Ind.alim., 1969, 20, 7, 379.

19. Cotrău M., Ghimicescu C.: Lucrări practice de toxicologie, Iaşi, Lit. I.M.F., 1968.

20. Davidescu V.: Produse farmaceutice, Bucureşti, ed.Ceres, 1970.

21. Deac C.: Mucegaiuri toxigene şi aflatoxine în alimente; implicaţii sanitaro-toxicologice. Teză de doctorat, Cluj, 1973.

22. Delacoux E.: Psychoanaleptiques. Prod.probl.pharm., 1971, 26, 5, 340.

23. Dérobert L.: Intoxications et maladies professionnelles, Paris, Flammarion, 1956-70.

24. Dimitriu C.G., Schächter A., Mogoş G.: Intoxicaţii acute, Bucureşti, ed.Med., 1970.

25. Dreissbach R.H.: Handbook of Poisoning: diagnosis, treatment. Lange Med.Publ.California, 1963.

26. Dumitru I.F., Mager S., Turcu A.: Biochimie generală, Bucureşti, Ed.did.pedag., 1973.

27. Evreux J.Ch. et al.: Precis de toxicologie clinique, Paris, Masson, 1968.

28. Fabre R., Truhaut R.: Précis de toxicologie (vol.I şi II), Paris, Sedes, 1965.

29. Fauran F., Sankalé M.: Toxicologie des antipaludiques aminoquinoleiques de synthèse. Thérapie, 1970, 25, 823.

30. Fauran F. et al.: A propos d'une intoxication mortelle par la chloroquine.
Ann.pharm.franc.,197o, 28,11, 667.
31. Feigl F.: Spots tests in organic analysis, Amsterdam, Elsevier, 1966.
32. Fréjaville J.P., Bourdon R. et al.: Toxicologie clinique et analytique, Paris, Flammarion, 1971.
33. Fréjaville J.P.: Intoxications par les poisons animaux. Cahiers de Médecine, 197o, 11,8,741.
34. Galea V., Preda N., Arieşan M., Popa L. : Lucrări practice de toxicologie, Cluj, Lit.I.M.F., 1972.
35. Garrat D.C.: The quantitative analyses of drugs. London, Chapman Hall, Ltd, 1964.
36. Ghimicescu Gh., Cotrău M., Ghimicescu C., Ciulei St.: Contribution à l'étude du dosage de l'éthanol dans les produits biologiques.
Rev.roum.biochim., 1967, 4, 1, 25.
37. Glazova O.I.: Intoxicaţiile (trad.l.rusă).Bucureşti, Ed.lit.st. 1953.
38. Goldstein A., Aronow L., Kalman S.: Principles of drugs action. New York, Harper-Row Publ., 1968.
39. Goodman L., Gilman A. : Bazele farmacologice ale terapeuticii (trad.), Bucureşti, ed.Med., 197o.
40. Grecu I., Enescu L.: Ghidul farmacistului practician, Bucureşti, ed.Med.1967.
41. Hauschild F. et al: Pharmakologie und grundlagen der Toxikologie, Leipzig, G. Thieme, 1973.
42, Ioanid N.I. : Toxicologie, Bucuresti, ed.Med.,Pedagog.,1965.
43. Jans R.: Contribution à l'étude des additifs alimentaires, Thèse, Marseille, nr.3, 1971.
44. Jaulmes J.: Pratique de laboratoire, Paris, Masson, 1964.
45. Kakác B., Vejdelek Z.: Handbuch der Kolorimetrie, Jena, G.Fischer, 1966.
46. Kissin B., Begleiter H.: The biology of alcoholism,New York, Plenum Press, 1971.

47. Lazarev N.V.: Substanţe chimice nocive în industrie (trad. l.rusă) (vol.II), Bucureşti, ed.Tehnică, 1954.
48. Lefaux R. : Chimie et toxicologie des matières plastiques et des composés macromoléculaires. Paris, Compt. franc. 1964.
49. Le Moan G.: Problèmes analytiques posés par la détection et le dosage des résidus de pesticides. Ann.Fals. exp.chim., 1962, 2.
50. Ludwig R., Lohs K.H.: Akute Vergiftungen. Jena, G.Fischer. 1975.
51. Mabileau J.F. : Toxitudes et dépendances La santé de l'homme, 1968, 154, 17.
52. Manu P., Niculescu T.: Medicina muncii, Bucureşti, ed.Med., 1971.
53. Meunier J. : Toxicologie d'urgence, Paris, L'exp.scient. franç., 1972.
54. Meyler R. : The pharmaceutical. London, Soc.Great Britain, 1969.
55. Mihailovici I., Constantinescu T.: Cu privire la trecerea alcaloizilor secundari din tutun în fumul de ţigarete. Ind.alim., 1969, 2o, 3, 135.
56. Milcu St., Maximilian C.: Genetica umană, Bucureşti, ed.Stiint.1966.
57. Milcu St. et al.: Radiobiologie, Bucureşti, ed.Stiint.197o.
58. Nebe W.: Analytische Interferometrie, Leipzig, Akadem. Verlag, Geest-Portig, 197o.
59. Niţă C.: Analiza substanţelor toxice de luptă. Bucuresti, ed. Militară, 1972.
60. Noirfalise A.: Mise en evidence et différenciation de quelques stimulants et dépresseurs du système nerveux central par chromatographie sur couche mince. J.chromatographie, 1965, 2o, 61.
61. Noirfalise A., Heusghem C.et al.: Les substances dopantes. Ann.biol.clin.,1968, 3-4, 249.
62. Panaitescu Gh.,Popescu E.: Efecte secundare ale medicamente-

lor, Bucureşti, ed.med.,1970.
63. Panaitescu Gh., Popescu E.: Acţiuni adverse medicamentoase, Bucureşti, ed.med.1972.
64. Panaitescu Gh., Popescu E.: Patologie medicamentoasă curentă, Bucureşti, ed.med.,1974.
65. Patty F.A.: Industrial Hygiene and toxicology, ed.II, vol.I şi II. New York-London, Interşc.Publ., 1962.
66. Peregud E.A., Bihovskaia M.S., Gernet B.V.: Metode rapide de determinare a substanţelor nocive în aer (trad.l.rusă), Bucuresti, ed.tehnică, 1965.
67. Perelman I.M., Brodscki B.A. : Analiza formelor medicamentoase (trad.l.rusă), Bucureşti, ed.Lit.ştiint., 1952.
68. Petraşcu S., Grou El, Polizu al, et al.: Analiza preparatelor fitofarmaceutice, Bucureşti, ed.Acad.RPR, 1962.
69. Petre L.I. : Aspecte sanitar-toxicologice ale impurificării apelor cu detergenţi. Teză de doctorat,Cluj,1973.
70. Pillat L., Gavrilescu N.: Bolile profesionale,Bucureşti, Ed.med.,1966.
71. Popa I.: Curs de toxicologie.vol.I.Lit.I.M.F.Bucureşti,1971.
72. Popa C., Drimuş R.: Chimia produselor fitofarmaceutice, Bucureşti, ed.tehnică, 1965.
73. Prişcu R., Manolescu Em.: Farmacogenetică. Produse farmaceutice, 1972, 2.
74. Prişcu R., Maiorescu M., Manolescu Em., Anca I.,Coeugniet E.: Accidente terapeutice hemolitice la copii cu deficienţă eritrocitară în G-6-PHD). Produse farmaceutice, 1972, 9.
75. Rentchnick P.: Ţabac et tabagisme. Méd.et.Hyg.,1974,1099, 24 april.
76. Rîpeanu M.D. : Intoxicatii la animale, Bucureşti, ed.Ceres, 1970.
77. Shepherd M.: The classification of psychotropic drugs (din Psychological Medicine;1972,vol.2,nr.2,p.96, London, Brit.Med.Ass.).

78. Simiti I., Schwartz I.: Structură chimică, activitate biologică, Cluj, ed.Dacia, 1974.
79. Spector W.S.: Handbook of Toxicology (vol.I): acute toxicities London, Saunders Comp.1956.
80. Stepanov A.V.: Chimia judiciară (trad.l.rusă), Bucuresti, ed.Stiinţ., 1954.
81. Stewart C.P., Stolman A.: Toxicology, vol.I si II, New York, Academic Press, 1961.
82. Szöcs J., Balogh E.: Toxicologie, îndrumător de lucrări practice, Tg.Mureş, Lit. I.M.F., 1968.
83. Tefas D., Stan T. : Alcaloizii, Bucureşti, ed.med., 1962.
84. Teodorescu Exarcu I.: Patologie biochimică, Bucureşti, ed. med., 1974.
85. Truhaut R. : Problèmes toxicologiques posés par la présence d'additifs et d'adjuvants dans les préparations médicamenteuses.
Le moniteur des pharmacie, 1972, 14,1o,1o52-2987.
86. Valette G.: Médicaments organiques de synthèse, Paris, Masson, 197o.
87. Vallet G.: Les intoxications en milieu rural. Les produits fertilisants et phytosanitaires, Tours, Gilbert-Clarey, 1964.
88. Veydélek J., Kakác B.: Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen, vol.I şi II, Jena, G.Fischer, 1969.
89. Viala A et al.: A propos d'une intoxication mortelle par la chloroquine,
Ann. biol.clin., 1968, 26, 979.
90. Wunderlich H., Stark A. : Uber die oxidation von Phänothiazin basen in chemischer und biologischer sicht.
Die Pharmazie, 197o, 25, 2, 73.
91. x x x Argomenti di Tossicologia, vol.III,IV, Soc.Ital. di Tossic., Pavia, 1922, 1974.
92. x x x Encyclopédie médicochirurgicale.Intoxications. Paris, Masson, 1965.

93. x x x Ministerul Sănătăţii. Metode de investigaţie în domeniul medicinii muncii, vol.I, II, III, Bucureşti.

94. x x x Ministerul Sănătăţii şi Institutul de Igienă. Metode pentru determinarea adjuvanţilor alimentari si poluanţilor chimici din produsele alimentare. Bucureşti,1972.

95. x x x Ministerul Sănătăţii şi Oficiul Farmaceutic Central. Produse farmaceutice româneşti. Bucureşti ed.med.1972.

96. x x x O.M.S. Evaluation toxicologiques de diverses enzymes, d'amidons modifiés et de certaines autres substances. Rapport nr.5o, A.l.

97. x x x Standards methods for the examination of water and wastewater. 13 th ed.Am.Publ. Health Ass., Washington, 1974.

---oooOooo---

TABLA DE MATERII

—oooOooo—